

PUESTA AL DIA

Transporte de metabolitos a través de la placenta

M Palacín, M A Lasunción y E Herrera

Servicio de Bioquímica del Departamento de Investigación. Centro «Ramón y Cajal», Madrid y Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

El término placenta se aplica a todo tipo de órgano formado por tejidos maternos y fetales que esté relacionado con la transferencia de sustancias desde la madre al embrión. Su nombre deriva del griego «plax», que significa «objeto plano», lo cual alude al aspecto discoide que posee en diversas especies, entre las que se encuentra la humana.

En los distintos animales vivíparos, la naturaleza de los tejidos que forman parte del desarrollo de la placenta o que la constituyen definitivamente no es siempre la misma. A pesar de ello, el objetivo convergente de su funcionalidad (intercambio de sustancias entre madre y feto y control de la gestación) hace que existan procesos comunes en la placentación de diversos órdenes zoológicos: aposición del embrión a los tejidos maternos, inducción de una vascularización eficiente de las partes en contacto y formación de una separación o barrera placentaria entre dos ambientes distintos, la madre y el feto.

La placenta utiliza los mecanismos que le ofrece su gran versatilidad fisiológica: acelerado metabolismo, alta capacidad endocrina y una enorme superficie de intercambio (barrera placentaria) con un selectivo control de la transferencia de sustancias a su través que dibuja en este órgano una clara polaridad entre la madre y el feto (185, 186).

TIPOS DE PLACENTA

La participación en la formación de la placenta de las membranas embrionales (corion, amnios y alantoides) varía en los distintos animales vivíparos.

Generalmente, se distinguen dos tipos de placenta: coriovitelinas y corioalantoicas, según que la placentación implique, por parte de la madre, a los tejidos luminales de la pared del útero y, por parte fetal, bien al corion tapizado por el saco vitelino (placentas coriovitelinas) bien al corion revestido por el alantoides (placentas corioalantoicas).

Las placentas coriovitelinas se desarrollan y adquieren importancia en los marsupiales, mientras que las corioalantoicas son preferentemente características de los euterios. Existen algunos animales [topos (130) y roedores (125), entre otros], que poseen ambos tipos de placentación, pero en ellos la coriovitelina tiene escasa importancia en el trasiego de sustancias entre la madre y el feto, sobre todo al final de la gestación, siendo su función en todo caso auxiliar (88). Sin embargo, se ha señalado que la degradación de proteínas por la placenta coriovitelina de la rata y el paso de ácidos grasos a su través puede tener importancia en la nutrición fetal (189, 202).

Según el grado de invasividad del trofoblasto o la capacidad de los tejidos maternos de frenar la invasión trofoblástica en el proceso de la placentación habrá mayor o menor destrucción de los tejidos maternos del útero en los lugares de implantación. La destrucción de tejidos maternos implica la desaparición de éstos de la barrera placentaria. En función de los tejidos uterinos presentes en la barrera placentaria se han clasificado las placentas corioalantoicas en diversos subtipos (69). En el esquema adjunto se muestran estos tipos de placentas o condición placentaria en grado creciente de pérdida de capas celulares en la barrera placentaria (zona interhemal).

Las condiciones hemocoriales se diferencian entre sí, según el número de capas celulares que constituyen el corion (trofoblasto) (56):

Hemomonocoriales (una capa celular):

- Mujer a término (191).
- Roedores esciuromorfos (56).
- Roedores caviomorfos y dipodoides (89).

Hemodicoriales (dos capas celulares):

- Mujer en el primer trimestre (191).
- Roedores geómidos (89).

Hemotricoriales (tres capas celulares):

- Roedores cricétidos, miomorfos en general (89).

BARRERA PLACENTARIA

Para conocer la barrera placentaria es fundamental conocer su anatomía y ultraestructura. Nos ceñiremos a la especie humana y a las de animales más usados en el laboratorio para el estudio de la transferencia placentaria.

BARRERA PLACENTARIA EN LA MUJER

El aspecto de la placenta humana es discoidal y compacto. Las arterias y arteriolas espirales y tortuosas del útero extravasan su contenido en senos sanguíneos, donde la sangre baña al trofoblasto constituyendo el sistema trabeculado de *villi*. La organización interna de la placenta es en forma de unidades de intercambio hemal (cotiledones), las cuales están constituidas por zonas de travéculas de *villi* y senos sanguíneos separados entre sí por tabiques incompletos de corion. Este tipo de disposición relativa de los flujos de sangre mater-

Tabla 1. *Condiciones placentarias.*

	<i>Epitelio-corial</i>	<i>Endotelio-corial</i>	<i>Hemocorial</i>	<i>Hemoendotelial</i>
Tejidos maternos:				
Endotelio	+	+	-	-
Conectivo (estroma)	+	-	-	-
Epitelio uterino	+	-	-	-
Tejidos fetales:				
Corion (trofoblasto)	+	+	+	-
Mesenquima (estroma)	+	+	+	+
Endotelio	+	+	+	+
Ejemplos	O. artiodáctilos O. perisodáctilos (caballo, cerdo, vaca, oveja)	O. carnívoros (gato, perro)	O. primates O. roedores O. lagomorfos	Un solo género marsupial: <i>Perameles</i> .

na y fetal se ha denominado disposición en *microvilli* (39).

La condición placentaria de la mujer a término es hemomonocorial (191, 172), pues el citotrofoblasto queda relegado a partir del primer trimestre de gestación a las zonas basales de las vellosidades primarias del corion (placa basal y tabiques placentarios). La invasión del trofoblasto llega a adentrarse contracorriente en las arterias espirales del útero (124, 41).

La constitución y características de la barrera placentaria a término son las siguientes (172):

Sincitiotrofoblasto: Bañado en sangre materna. Presenta una clara polaridad morfológica. La zona apical (mundial) contiene elevado número de *microvilli*, vacuolas y mitocondrias. Las zonas media y basal están ocupadas, preferentemente, por el RER. Elevada actividad vacuolar, vesicular, pinocítica y micropinocítica (62).

Citotrofoblasto (capa de Langhans): Trofoblasto más cercano a los tejidos fetales. Moderada cantidad de *microvilli*. Elevado número de mitocondrias y polisomas y superior desarrollo en el sincitio del G. El deuteroplasma está presentado por rosetas de glucógeno.

Entre ambas capas de trofoblasto se desarrollan hemidesmosomas enraizados en el citotrofoblasto (6).

La lámina basal que separa al corion del estroma de los *villi* posee fibrillas de colágeno.

Endotelio de los capilares fetales: No fenestrado. Presenta uniones cerradas «thick junctions», desmosomas y vesículas pinocíticas (6).

En el tercer trimestre de la gestación los núcleos del sincitio se agrupan, dejando zonas libres en el citoplasma, que constituyen las membranas vasculo-sincitiales. En estas zonas están prácticamente ausentes los *microvilli* (62). Las membranas vasculo-sincitiales son zonas de estrechamiento

entre las sangres materna y fetal. La placenta humana a término posee un grosor de barrera placentario de 3,5 μm , mientras que en el primer trimestre de gestación el grosor es de 25 μm (191). Se cree que esta evolución facilita el paso de sustancias libremente difusibles a través de la barrera placentaria.

En el sincitio la actividad vacuolar puede dar lugar a una comunicación entre su sistema canalicular, el plasma y el espacio intersticial. En esta actividad vacuolar es interesante la formación de vesículas endocitóticas que pueden estar relacionadas con el transporte de moléculas de elevado peso molecular, previo reconocimiento en lugares específicos del glucocalix de la membrana celular (receptores). La actividad lisosomal del sincitio parece discriminar unas vesículas de otras y degradar o no su contenido (62). Los contenidos no degradados podrán alcanzar el espacio intersticial más allá de las uniones cerradas, atravesando de forma combinada (paso transcelular y paracelular) la barrera placentaria. Este proceso explicaría, por ejemplo, el paso de inmunoglobulinas de la madre al feto (12, 4). El caso contrario, por ejemplo, ocurre en la internalización de lipoproteínas, en concreto las de baja densidad o LDL. Se ha demostrado que la placenta humana es capaz de reconocerlas e internalizarlas formando vesículas endocitóticas, las cuales se fusionan a lisosomas, hidrolizándose los componentes de las lipoproteínas (162), de forma análoga a como ocurre en fibroblastos (68).

La polaridad estructural ya presente en el sincitio se amplía al conjunto de los tejidos placentarios donde se encuentra una clara polaridad de los marcadores bioquímicos. Existe un enriquecimiento de receptores de insulina, transporte de aminoácidos dependientes de Na^+ y actividad fosfatasa alcalina en el borde en cepillo de los *villi* (cara materna del trofoblasto) respecto a la zona de la membrana basal del trofoblasto (lado fetal). En esta zona el enriquecimiento es en ATPasa

$\text{Na}^+\text{-K}^+$, actividad adenilato ciclasa, receptores adrenérgicos, lugares de transporte de Ca^{++} dependientes de ATP y uniones de ouabaina (185, 186). En la rata también está presente esta polaridad bioquímica ya que el número de receptores de insulina, aunque escasos, es mayor en el lado materno de la placenta que en el lado fetal, justo al revés de lo que ocurre en el cobaya (128).

La responsabilidad del control de la transferencia en la mujer recae en el sincitio (transportadores específicos en los *microvilli*, difusión simple en las membranas vasculo-sincitiales y sistema canalicular de vacuolas) (62) y en el endotelio del capilar fetal por su actividad micropinocítica (172).

El papel de citotrofoblasto se interpreta como función germinativa del sincitio (6, 84), como función metabólica de la placenta (acúmulo de glucógeno) (172) y como actividad endocrina junto con el sincitio: establecimiento del eje endocrino citotrofoblasto-sincitiotrofoblasto (162).

BARRERA PLACENTARIA EN LA RATA

El aspecto de la placenta de rata es discoidal y compacto, su condición es hemotricorial y su organización hemodinámica es laberíntica (125, 86). En los roedores se produce invasión sincitiotrofoblástica en contracorriente por el lumen de las arterias espirales del útero (125).

Sus tres capas trofoblásticas poseen las siguientes características (89, 61):

- T₁) Citotrofoblástica. Bañada por la sangre materna. Espacio intercelular amplio. Mínima expresión citoplasmática. Buen desarrollo del retículo endoplasmático rugoso (RER) y del aparato de Golgi (G).
- T₂) Sincitial. La de mayor grosor. Grandes invaciones en la cara materna y lisa por el lado fetal. Presenta uniones abiertas «gap junctions» con T₃ y desmosomas con T₁. Escaso

retículo endoplasmático rugoso (RER) y aparato de Golgi. Presenta acúmulos de glucógeno en rosetas.

- T₃) Sincitial. Capa más cercana a los tejidos fetales. Gruesa lámina basal con fibras de colágeno y algunos fibroblastos. En el lado fetal se alternan zonas con *microvilli* y zonas lisas. Escaso número de mitocondrias y buen desarrollo del retículo endoplasmático liso (REL).

Los capilares aparecen tras su lámina basal. El endotelio capilar presenta un citoplasma atenuado y fenestraciones diafragmadas (en el último tercio de la gestación) (130).

Dado que entre las capas trofoblásticas T₂ y T₃ (sincitiales) se presentan uniones abiertas y «mácula adherens» Se atribuye al conjunto de estas dos capas celulares el papel de barrera placentaria (61).

No parece existir actividad micropinocítica entre las capas T₂ y T₃ (61, 103, 104), por lo que la transferencia placentaria debe realizarse por las comunicaciones intercelulares de las uniones abiertas («gap junctions») (61). Se cree que la función de las «gap junctions» es facilitar el paso de sustancias de bajo peso molecular entre las capas sincitiales (61, 103, 104), y limitar el paso intersticial de sustancias de elevado peso molecular (superiores a 1.000 daltons) (61). A este respecto, en nuestro laboratorio se ha podido constatar que moléculas de elevado peso molecular, como insulina y hormona del crecimiento, no cruzan la placenta de rata (91, 180).

BARRERA PLACENTARIA EN LA OVEJA

La placenta de oveja es difusa, en forma de «T», con brazos de desigual tamaño y organizada en cotiledones (unidades de intercambio hemal).

La condición de la placenta de oveja es epite-

liocorial, ya que el epitelio uterino y el corion están en íntimo contacto.

Las características de su barrera placentaria son las siguientes (174, 175, 176):

Capilares maternos: Endotelio algo fenestrado. En las aposiciones de las células se localizan desmosomas.

Sincitio epitelial uterino: Parece ser sincitial. En el polo fetal se presentan digitaciones y *microvilli* que se interdigitan con los del epitelio coriónico. Entre el epitelio uterino y los capilares maternos se presenta una gruesa lámina basal con fibras de colágeno, algunos fibroblastos y pericitos (cerca de los capilares maternos). Se presentan complejos de unión entre células adyacentes.

Corion: Capa simple de células columnares o cuboidales. Con células gigantes binucleadas. Presenta actividad pinocítica. Tras el epitelio coriónico aparece una fina lámina basal. Las células adyacentes entre sí presentan complejos de unión.

Capilares maternos: Las aposiciones entre células presentan desmosomas y no son fenestrados.

Por consiguiente, la transferencia placentaria entre sangres materna y fetal debe realizarse a través de cuatro capas celulares además de la gruesa lámina basal. Es difícil pensar en un paso paracelular de sustancias a través de la barrera placentaria, pues, si bien los endotelios materno y fetal presentan un espacio de unión entre células de 12,5 μm (lo que significa libre paso para moléculas de pequeño tamaño), el pseudosincitio uterino y el epitelio coriónico poseen complejos de unión («zónula ocludens» o unión cerrada, «zónula adherens» o intermedia y «mácula adherens» o desmosomas) (174).

El papel de las células gigantes binucleadas parece ser el de secretoras del lactógeno placentario ovino y germinativas del sincitio epitelial (192).

CIRCULACION SANGUINEA EN LA PLACENTA

La sangre materna en los primates (macaco) que se canaliza al útero por las arterias uterinas llega a las ramas arciformes (arterias espirales) y de ellas a las arterias y arteriolas tortuosas. A través de los orificios de la placa basal de la placenta la sangre alcanza el espacio intervlositario. La corriente en las arterias maternas es pulsátil y la sangre sale de ellas a una presión superior a la existente en los senos terminales. Esta sangre se proyecta a borbotones hacia las paredes profundas del espacio intervlositario. A medida que disminuye la presión, la sangre fluye hacia atrás sobre la superficie de las vellosidades facilitando el intercambio de sustancias entre las sangres materna y fetal. La presión de la sangre que entra tiende a rechazar la sangre hacia la placa basal, desde donde se escurre por numerosas comunicaciones entre el espacio intervlositario y las venas dilatadas de la decidua basal (134). Finalmente, la sangre venosa se recoge en las venas uterinas.

En los roedores, la sangre que alcanza al útero por las arterias interinas llega finalmente a través de las arterias espirales y tortuosas a la zona decidual donde se halla en continuidad con el espacio arterial materno del laberinto (125). Este espacio está constituido por el trofoblasto, el estroma de los *villi* y los capilares fetales (86).

La sangre fetal llega a la placenta proveniente del feto por las arterias umbilicales. Tanto en la mujer como en la rata, en la unión del cordón umbilical a la placenta la arteria o arterias umbilicales se dividen en arterias placentarias, orientadas de forma radial, que se ramifican en la placa coriónica (14, 95).

En la mujer, numerosas ramas de estas arterias se dirigen al tallo de las vellosidades y se ramifican en las arborescencias de las vellosidades para

formar redes capilares en la zona terminal de las vellosidades (14). En los roedores la zona de mayor intercambio hemal es el laberinto, que está formado por una amplia red de capilares arteriales y venosos en comunicación con arterias y venas placentarias (86).

La sangre que retorna de la placenta al feto es recogida por la vena umbilical, que desemboca en el conducto venoso y allí llega a la vena cava inferior (95).

La eficacia del intercambio placentario guarda relación con la distribución de la sangre que circula por los vasos uterinos y umbilicales (188). En humanos el flujo sanguíneo uterino a término se ha cifrado en 400 y 700 ml/min. y, aproximadamente, 100 ml. de este flujo irrigan el miometrio (191). Del flujo al útero sólo un 75 por 100 realiza intercambio de sustancias con la sangre fetal (115).

En la placenta de la oveja, en forma de cotiledones, se han realizado estudios de flujo sanguíneo con microesferas radiactivas no biodegradables (8): el flujo sanguíneo al útero grávido a término es de 1.000 ml/min. De este flujo, un 3 por 100 irriga el miometrio y el 13 por 100 al endometrio intercotiledónico. Por ello, el 84 por ciento del flujo uterino irriga los cotiledones. Por su parte, el feto, a través de la arteria umbilical, transporta 500 ml/min., de los cuales el 94 por 100 irriga los cotiledones derivando el resto al corion intercotiledónico. El flujo sanguíneo en los cotiledones de la sangre materna y fetal está equilibrado, ya que el 70 por 100 de los cotiledones de la oveja presenta un cociente de flujos entre 0,5 y 1,5 con moda en 1 (129). Sin embargo, otros autores (102) han señalado que el flujo uterino es el doble, aproximadamente, del umbilical (oveja).

En las especies estudiadas, a lo largo de la gestación se produce un aumento progresivo del flujo sanguíneo al *conceptus* (109, 122), que se correlaciona con el aumento de la masa fetal (122).

En las especies con parto múltiple (roedores, lagomorfos), la existencia de numerosos fetos en ambos cuernos uterinos obliga a una distribución en paralelo de las derivaciones arteriales y venosas del útero. La irrigación en ambos cuernos es independiente y con clara simetría bilateral. En la rata, el flujo que irriga el útero grávido proviene, principalmente, de las arterias uterinas y, escasamente, de la anastomosis de éstas con las arterias ováricas (24). Utilizando microesferas radiactivas se ha valorado el flujo fetal al útero, siendo de 13,2 ml/min. al final de la gestación (24). De este flujo, aproximadamente, el 16 por 100 irriga el miometrio y endometrio y el 84 por 100 restante nutre a las placentas. A término (día veintiuno-veintidós de gestación), el flujo sanguíneo materno por placenta es algo inferior al ml/min.: 0,76 ml/min. (24), 1,09 ml/min. (141), 0,50 ml/min. (118).

Aunque el flujo se distribuye uniformemente a los distintos lugares de implantación placentaria, en el conejo se ha observado que los fetos proximales del cuerno uterino son mayores (47). En la rata se han encontrado pequeñas diferencias en el tamaño fetal, según la posición de los mismos en los cuernos uterinos (mayores en las posiciones medias que los proximales y distales) (114), lo que se relaciona con un distinto aporte de flujo sanguíneo a los distintos elementos del *conceptus*.

Un componente fundamental del equilibrio de intercambio entre las sangres fetal y materna es la organización relativa de las direcciones y sentidos de flujo sanguíneo maternos y fetales en la placenta. En la oveja se ha sugerido una disposición a favor de corriente (101), y una disposición en ángulo recto de las direcciones de las circulaciones fetal y materna (159). En el conejo y cobaya parece que la disposición es en contra corriente (39, 199, 86).

En la mujer, la estructura en *microvilli* del espacio intervellositario con cotiledones y la especial circulación sanguínea en el interior de los cotile-

dones dibuja una disposición denominada «en *microvilli*», distinta de la laberíntica de los roedores. Dancis y Schneider (39) sugieren que esta disposición conjuga los beneficios del equilibrio de transferencia en disposiciones en contra y a favor de corriente.

MECANISMOS DE TRANSFERENCIA DE METABOLITOS

La barrera placentaria no puede considerarse como una membrana semipermeable, a la luz de lo que ya se ha expuesto en los apartados anteriores sobre su compleja anatomía. Con una perspectiva reduccionista, se ha considerado la placenta como una membrana simple, pero esto sólo ha permitido aproximaciones groseras a la transferencia real de sustancias entre las sangres materna y fetal (39).

Desde un punto de vista general, el trasiego de sustancias entre la madre y el feto está condicionado por diversos factores principales (13, 14, 39, 40, 62, 75, 110, 159):

- Concentración arterial materna.
- Concentraciones arterial y venosa fetales.
- Flujo sanguíneo uterino y distribución.
- Flujo sanguíneo umbilical.
- Disposiciones y valores relativos de ambos flujos.
- Mecanismo de transferencia placentaria.
- Metabolismo (consumo/producción) placentario.
- Condición de la barrera placentaria y plasticidad placentaria.

En la placenta se han descrito diversos mecanismos de transferencia, que se resumen a continuación:

- *Arrastre por el solvente*: electrolitos (75).
- *Difusión pasiva*: Regida por la ley de Fick. La velocidad de transferencia disminuye con el

tamaño molecular y la hidrosolubilidad (75). Ejemplos: ácidos grasos, electrolitos, gases (39).

- *Difusión facilitada*: Aumenta específicamente el coeficiente de difusión frente a la difusión simple. Todas las sustancias transferidas por difusión facilitada poseen un cierto componente de difusión simple. Se precisa transportador esteroespecífico. Ejemplos: lactato (106), glucosa (60, 75, 83, 118, 187, 199).
- *Transporte activo*: Contra gradiente, específico y dependiente de energía. Mediado por transportadores. Ejemplos: algunos cationes (39, 75), vitaminas hidrosolubles y aminoácidos (75, 198).
- *Pinocitosis y endocitosis*: Transporte de grandes moléculas (62, 89, 176).
- *Roturas de los vasos sanguíneos y/o trofoblasto y actividad fagocítica*: Ocasionalmente puede suponer el transporte de ciertos iones como el Fe^{++} (75, 88, 89).

El transporte de sustancias libremente difusibles a través de la placenta está limitado por el flujo sanguíneo o por la relación de flujos materno y fetal (188). En la transferencia mediada por transportadores (transporte activo, difusión facilitada), cuando la K_m del sistema de transporte es baja la transferencia está limitada por la permeabilidad de la barrera, mientras que cuando la K_m es alta, por la concentración del sustrato.

TECNICAS DESARROLLADAS PARA EL ESTUDIO DEL TRANSPORTE PLACENTARIO

El estudio del transporte placentario se ha llevado a cabo con gran proliferación de técnicas desarrolladas a lo largo de los últimos veinte años. En general, las distintas técnicas utilizadas para este fin pueden dividirse en dos grandes grupos: estudios *in vivo* y estudios *in vitro*.

En el siguiente esquema se señalan las caracte-

TECNICAS IN VIVO

<i>Técnica</i>	<i>Breve descripción</i>	<i>Especies</i>	<i>Parámetros medidos</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
Canulación de vasos aferentes y eferentes fetales, placentarios y maternos.	a) Implatanación crónica de catéteres. Animal consciente.	Oveja. Cabra. Yegua. Vaca. Cerde.	Diferencias arteriovenosas. Flujos sanguíneos. Transporte, consumo y producción (cantidad química por unidad de tiempo y peso).	Sin efectos de anestesia y cirugía cercanos. Modelo muy fisiológico. Permite el estudio de: — Transferencia. — Metabolismo de nutrientes en el feto y en la placenta. — Metabolismo del parto.	Se desarrolla en animales de gran tamaño, todos ellos con placenta epiteliochorial. Cambios hemodinámicos permanentes. No es válido para el estudio de efectos de dosis elevadas de drogas, venenos o de un amplio margen de concentración de sustratos.
	Citas: 9, 25, 33, 34, 35, 100, 169.				
	b) Implantación no crónica de catéteres. Animal anestesiado.	Oveja. Cabra. Yegua. Vaca. Cerde. Mona.	Mismos parámetros.	Permite el estudio de transferencia, consumo y producción de una sustancia en cantidad química por unidad de tiempo y peso.	En desuso. Sólo se aplica cuando la implantación crónica no es factible. Animal anestesiado y en proceso quirúrgico. Otros: los mismos que en la anterior técnica.
Citas: 173.					
Administración de sustrato radiactivo a la madre y aparición en feto. — Pasada simple.	Administración conjunta intravenosa a la madre del sustrato traza-radiactivo con molécula de alta difusibilidad placentaria. Posterior muestreo en segundos hasta pocos minutos en la vena umbilical.	Cobaya.	Transporte de sustancias relativas a moléculas de gran difusibilidad. Cálculo de la Km del transporte y estimación de la Vmax.	Estudio <i>in vivo</i> del transporte de moléculas en especies de talla pequeña. Baja fuga inespecífica de sustancias (2 por 100). Cálculos de Km de transporte. Muestreo máximo a tiempo 0 (escaso efecto metabolismo fetal).	Animal anestesiado y en proceso quirúrgico. Vasos fetales exteriorizados. Influencia de la metabolización del sustrato no conocida.
Citas: 16, 17.					

TECNICAS IN VIVO

Técnica	Breve descripción	Especies	Parámetros medidos	Ventajas	Inconvenientes
Muestreo a tiempo.	Administración del trazador a la madre y observación del trazador en madre y feto a tiempos (muchos minutos) por extracción del feto.	Rata. Cobaya.	Radiactividad y actividades específicas en plasma materno y fetal.	Estudio <i>in vivo</i> del paso de trazador de madre a feto en especies de talla pequeña. Especialmente análogos no metabolizables.	Serias dificultades para distinguir si el trazador cruza la placenta o lo hacen sus productos de metabolización en la madre.

Citas: 2, 66, 73, 137, 138, 139, 140, 145.

TECNICAS IN VITRO

Perfusión <i>in situ</i> de la placenta (lado fetal).	Canulación de los vasos umbilicales, sustituyendo al feto por un líquido de perfusión. Se mantiene la circulación placentaria de la madre. Dos tipos: — Circuito de perfusión abierto. — Circuito de perfusión cerrado.	Cobaya. Coneja. Cabra. Oveja.	Balance de concentraciones de entrada y salida a la placenta (lado fetal). Flujos y presiones en el sistema. En estado estacionario se calculan las cantidades químicas transportadas, producidas o consumidas.	Simplificación del estudio al omitir al feto. Estudio del efecto de drogas y venenos. Permite el cálculo de la permeabilidad, metabolismo placentario, Km y Vmax y caracterización de sistemas de transporte.	Al omitir al feto el sistema es menos fisiológico que los anteriores. Dificultad en establecer líquidos de perfusión completos. Alto índice de fuga inespecífica (habitualmente).
---	--	--	---	---	---

Citas: 18, 27, 65, 87, 106, 177, 198, 199, 201.

Perfusión dual de placenta.	Se sustituyen las circulaciones fetal y materna en la placenta por líquidos de perfusión tras canular los vasos aferentes y eferentes de la placenta o introducir catéteres en ella (por ejemplo, humana). — Placenta entera (cobaya, conejo). — Lóbulo placentario (humana).	Cobaya. Coneja. Cabra. Oveja. Humana.	Mismos parámetros que la perfusión <i>in situ</i> de placenta.	Es el mejor sistema de estudio de las capacidades de transporte (Km, Vmax) y de metabolismo (consumo y producción) placentario. Permite el estudio de todos estos parámetros de forma simultánea a ambos lados de la placenta.	Inconvenientes inherentes a toda preparación <i>in vitro</i> . Requiere un especial cuidado el control de la normal actividad metabólica de la placenta en estudio. Dificultad en la obtención de líquidos de perfusión completos. Alto índice de fuga inespecífica y variable (20-60 por 100).
-----------------------------	---	---	--	---	---

TECNICAS IN VITRO

Técnica	Breve descripción	Especies	Parámetros medidos	Ventajas	Inconvenientes
Perfusión dual de placenta (continuación).	— Cotiledón (oveja, cabra). Los circuitos de perfusión pueden ser abiertos o cerrados. Dilución por simple pasada de doble trazador (uno difusible, el otro no).	Cobaya.	Captación máxima (descontando la fuga inespecífica) extrapolada a tiempo 0. Flujos del sistema. Cálculo de Km y Vmax.	Especial para el estudio del transporte (exclusivamente) de forma simultánea a ambos lados de la placenta. Cálculo de Km, Vmax y distinción de sistemas de transporte. Gran estabilidad en el sistema (permite 16 experimentos sucesivos con el mismo material).	Es una preparación <i>in vitro</i> limitada al estudio del transporte; no para estudios de metabolismo. Alto índice de fuga inespecífica y errática. Limitaciones relativas al uso de líquidos de perfusión (incompletos).

Citas: 39, 49, 92, 97, 149, 150, 199, 201.

Técnicas de incubación <i>in vitro</i> .	Cortes de tejido trofoblástico. Grupos de células trofoblásticas. Células de trofoblasto aisladas. Vesículas de membrana basal o del borde en cepillo (centrifugación diferencial).	Humana. Rata. Oveja.	Cantidad química capturada por la muestra por unidad de tiempo y peso. Km y Vmax en los sistemas de transporte. Porcentajes de estereoespecificidad de los sistemas de transporte.	Ideal para sistemas de transporte por captura. Permite caracterizar y definir la estereoespecificidad de los sistemas de transporte. Permite estudios de efectos endocrinos, drogas e inhibidores a altas concentraciones. Permite el estudio <i>in vitro</i> del metabolismo placentario.	Se pierde la polaridad del trofoblasto entre madre y feto. Se destruye la disposición anatómica (organización hemodinámica). Se estiman parámetros de captura o captación por la muestra, pero como es obvio no se estima transferencia entre madre y feto. Difícil extrapolarización de los valores de capacidad máxima de captura a la condición <i>in vivo</i> (fisiológica).
--	--	----------------------------	--	---	---

Citas: 20, 21, 59, 78, 83, 105, 147, 163, 164, 170, 193.

TECNICAS IN VITRO

Técnica	Breve descripción	Especies	Parámetros medidos	Ventajas	Inconvenientes
Otras técnicas <i>in vitro</i> .	Cámara de permeabilidad. Aislamiento y determinación de marcadores bioquímicos (receptores, transportadores, etcétera) de forma selectiva en el lado materno y en el lado fetal de la placenta.	Humana. Rata. Oveja.	Parámetro de permeabilidad. Actividades enzimáticas. Número de receptores y su afinidad (hormonas). Caracterización molecular de sistemas de transporte.	Dado que estas técnicas no están diseñadas para el estudio de la transferencia placentaria <i>per se</i> , aun- que sus resultados ayuden a comprenderla no cabe hablar de ventajas e inconvenientes.	

Citas: 128, 153, 183, 186.

rísticas principales de las técnicas de uso más habitual en el estudio del transporte a través de la placenta, su metabolismo y el fetal. En él se citan ventajas e inconvenientes del uso de estas técnicas, que equivale a describir el ámbito de su utilidad. No cabe duda de que el conocimiento de la placenta y del feto se ha nutrido del conjunto de resultados obtenidos por ellas.

INFUSION *IN VIVO* DEL CUERNO UTERINO DE LA RATA

Como ejemplo concreto de técnica para el estudio del transporte placentario de metabolitos, vamos a extendernos en describir la que nosotros hemos desarrollado recientemente para determinar la transferencia placentaria de sustratos de la madre al feto, en la rata (91, 118).

Mediante la infusión de un sustrato radiactivo a través de la arteria uterina izquierda en la rata preñada, se consigue que dicho sustrato alcance antes los vasos que irrigan al cuerno uterino izquierdo (CUI) que a los tejidos maternos y que al cuerno uterino derecho (CUD), a donde llega después de haberse diluido por la circulación materna (fig. 1). Tras un período corto de infusión (quince a veinte minutos), la radiactividad presente en los fetos correspondientes al CUI, en relación con la de los del CUD y la de la circulación materna, nos da un índice del material infundido que ha sido transferido de la madre a los fetos. Así, cuando se infunde D-glucosa-U-C¹⁴ a través de la arteria uterina izquierda, se observa que la radiactividad que aparece en el plasma de los fetos del CUI es muy superior a la de los fetos del CUD y que la madre (fig. 2). Estas diferencias podrían deberse simplemente a que la canulación y demás manejo quirúrgico hubieran afectado de forma distinta la irrigación de los dos cuernos uterinos. Para comprobar esta posibilidad, hicimos un experimento similar, pero

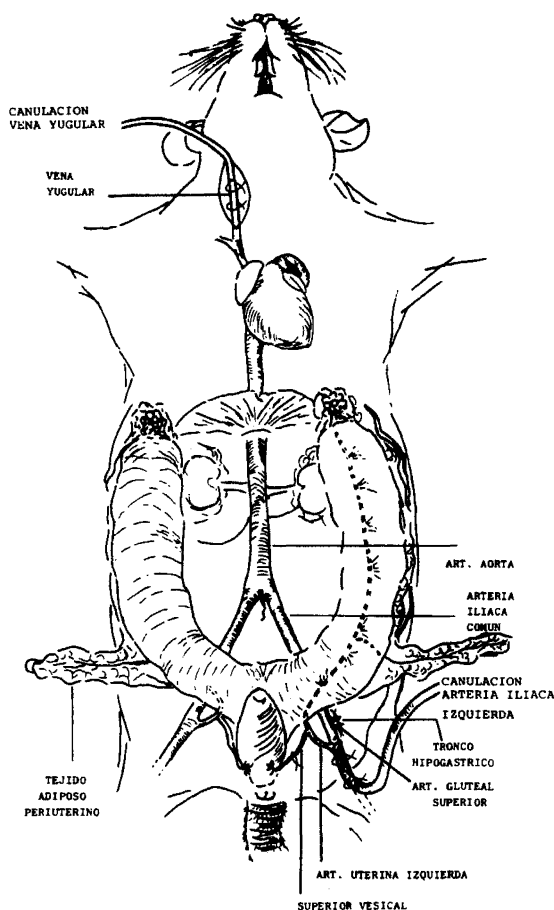


FIG. 1.—Esquema demostrativo de la infusión a través de la arteria uterina izquierda (canulación arteria iliaca izquierda) y de la vena yugular en la rata.

en el que infundimos solución salina a través de la arteria uterina izquierda y, simultáneamente, D-glucosa-U-C¹⁴ por la vena yugular derecha de la madre. Como se observa también en la figura 2, al término de estas infusiones resulta que la radiactividad del plasma de los fetos del CUI es igual que la de los del CUD y, en ambos casos, es inferior a la que aparece en la circulación materna. Estos datos indican que no hay diferencias entre los fetos de ambos lados en la llegada de material radiactivo procedente de la madre a pesar de que el CUI estaba siendo infundido con salino a través de la arteria uterina iz-

quierda. A su vez, la mayor radiactividad presente en la circulación de la madre que en los fetos, cuando aquélla recibe la infusión de D-glucosa-U-C¹⁴ por la vena yugular, junto con los cambios de actividades específicas en la circulación fetal y materna (91), concuerdan con el hecho de que la D-glucosa atraviesa la placenta de la rata por un mecanismo de difusión facilitada a través de un transportador y en favor de gradiente de concentración. De todas maneras se conoce que en la transferencia placentaria de compuestos de bajo peso molecular puede tener lugar una «fuga inespecífica» (17, 119), independientemente del transportador. En el caso de la glucosa, se conoce que su forma L no es reconocida por los transportadores de membrana (17, 199), por lo que la transferencia de L-glucosa puede ser utilizada como índice de dicha fuga inespecífica. Utilizando este razonamiento, con nuestra técnica podemos diferenciar la cantidad de glucosa que atraviesa la placenta de la rata de forma específica y no específica independientemente, infundiendo por la arteria uterina izquierda L-glucosa-C¹⁴, y comparar su llegada a la circulación fetal con la de D-glucosa-C¹⁴. Como se resume en la figura 3, con este tipo de experimentos la cantidad de radiactividad presente en el plasma fetal es prácticamente inapreciable cuando la infusión a través de la arteria uterina izquierda de la madre se hace con L-glucosa-1-C¹⁴, y muy inferior a la que aparece cuando es infundida la misma cantidad de radiactividad, pero en forma de D-glucosa-U-C¹⁴. A su vez, la radiactividad presente en la circulación materna es superior cuando la infusión es con L-glucosa-C¹⁴ que cuando D-glucosa-C¹⁴, como consecuencia de la menor utilización metabólica de la primera. Estos resultados, además de demostrar la escasa fuga inespecífica de glucosa a través de la placenta, validan la técnica como un sistema suficientemente sensible y específico para el estudio del transporte placentario en la rata. Nosotros hemos aplicado ya esta metodología para estudiar la

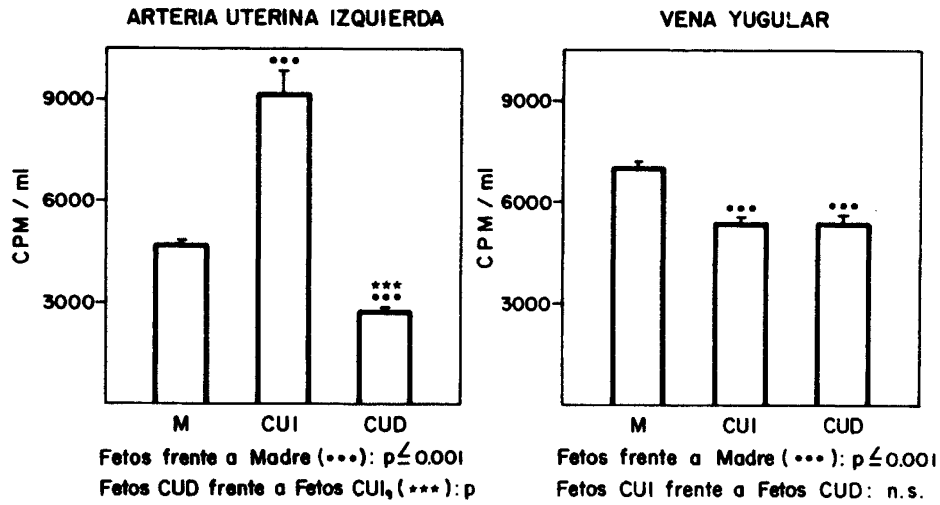


FIG. 2.—Radiactividad en plasma tras la infusión de D-glucosa-U-C¹⁴ a través de la arteria uterina izquierda o de la vena yugular de la rata preñada a término (veintiún días), simultáneamente a la infusión de salino por la arteria uterina izquierda.

transferencia comparativa de otros metabolitos como glicerol, lactato y alanina (91, 118), así como para comprobar directamente la incapacidad de la placenta de rata para la transferencia de proteínas tales como insulina y hormona del crecimiento (91).

TRANSFERENCIA DE METABOLITOS A TRAVES DE LA PLACENTA

Transferencia placentaria de glucosa

La glucosa se considera el principal sustrato del metabolismo oxidativo fetal y, aunque existen di-

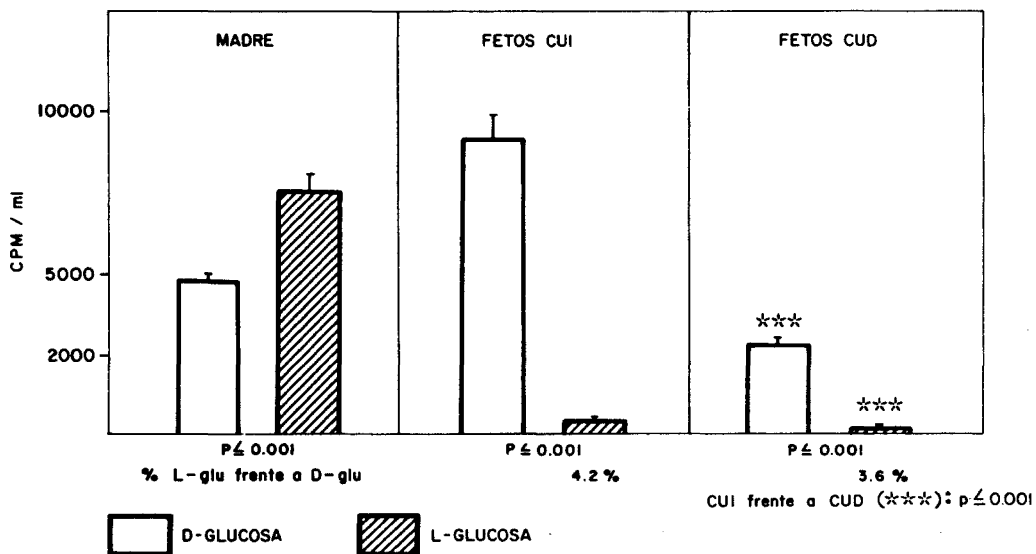


FIG. 3.—Radiactividad en plasma tras la infusión de D-glucosa-U-C¹⁴ o L-glucosa-L-C¹⁴ a través de la arteria uterina izquierda de la rata en el día veintiuno de gestación.

ferencias interespecíficas, su origen es mayoritariamente materno (7, 39, 159). En algunos casos, como en la rata, la glucosa fetal procede exclusivamente de la madre (118).

Dada la fuerte polaridad de la molécula de glucosa, su libre difusión, según la ley de Fick, es relativamente lenta. Sin embargo, su paso a través de la placenta es elevado y muy superior al que cabría esperar por libre difusión (17). Ya, en 1952, Widdas postuló que la transferencia placentaria de glucosa se daba por difusión facilitada, lo cual se ha comprobado en repetidas ocasiones y en diferentes especies: cobaya, rata, hombre, oveja... (17, 75, 91, 92, 150, 159, 165, 177, 199, 201).

En todas las especies estudiadas la concentración de glucosa en sangre arterial materna es superior a la de la vena umbilical (vaso aferente de la placenta hacia el feto) (159). En la especie humana a término, por ejemplo, Dancis y Schneider (39) señalan un gradiente de 95 mg. de glucosa/100 ml. de sangre en madre, frente a 75 mg/100 ml. en el feto. El gradiente madre-feto se mantiene como un equilibrio de fuerzas. El paso transplacentario tiende a equilibrar las glucemias y el metabolismo y consumo feto-placentario tiende a aumentarlo. Según las velocidades relativas de cada fuerza el gradiente será de mayor o menor rango.

Probablemente, el consumo placentario no es la causa principal del mantenimiento del gradiente madre feto de glucosa. Si esto fuera así, las diferencias que se observan en el valor del gradiente para las distintas especies se deberían a un diferente gasto metabólico de sus placentas. Si bien es cierto que la actividad endocrina de la placenta varía según las especies (96, 162), precisamente la placenta de los roedores miomorfos (rata, ratón) posee una escasa producción endocrina frente a la de la placenta humana y el gradiente madre-

feto de glucosa en rata es superior al de humanos (159).

La transferencia placentaria de glucosa, está claramente afectada por la anatomía placentaria. Los gradientes madre-feto de glucosa menos acentuados coinciden con la placentación hemocorial. Dentro de esta condición, la hemomonocorial (primates) presenta el gradiente más bajo. Las condiciones hemodicorales (lagomorfos, por ejemplo, conejo) y hemotricorial (miomorfos, por ejemplo, rata) poseen gradientes algo superiores. Los mayores gradientes los presentan, generalmente, las especies con placentación epiteliocorial (159). Por tanto, parece claro que las placentas que ofrecen menos resistencia al paso de sustancias difusibles (menor número de capas celulares en la barrera placentaria, disposición de los vasos en paralelo y contra corriente, menor distancia interhemal) presentan una más alta velocidad de transferencia de glucosa, lo que hace que se compense el equilibrio de glucemias de madre y feto con menor rango de gradiente. Esta correlación entre la condición histológica y el gradiente madre-feto de glucosa muestra que la transferencia placentaria de glucosa posee, además del proceso de difusión facilitada, otra de difusión simple, puesto que la resistencia (tamaño de la barrera placentaria) afecta la velocidad de paso de la glucosa (159).

El tercer gran componente del gradiente madre-feto de glucosa es el consumo fetal de glucosa. Para una determinada velocidad de transferencia, un consumo elevado de glucosa por el feto haría que el equilibrio se alcanzara con un gradiente de glucemias entre madre y feto pronunciado, mientras que con un consumo inferior el gradiente se establecería con un salto entre feto y madre menor.

La transferencia estimada de glucosa de la madre al feto en la rata es elevada, frente a la de otras especies de mayor tamaño cuando se corrige por

unidad de peso. A partir de nuestras determinaciones de la transferencia placentaria de D-glucosa y 3-O-metil D-glucosa [33 y 54 (1/0) nmoles/ml. plasma fetal por minuto, respectivamente] (118), y asumiendo un flujo por cuerno uterino de 6,6 ml/min. a término (24) y un espacio de distribución de glucosa del 60 por 100 (obtenido en neonato) (166) puede estimarse que la transferencia placentaria de glucosa en la rata es de 700-1.100 nmoles/min. por feto total (1-1,7 mmoles/día feto total) o de 0,13-0,20 mmoles/min. por kilogramo feto, en los fetos de 5,5 g. (valor medio en nuestras experiencias). En la oveja las estimaciones de la transferencia de glucosa de la madre al feto oscilan, según los autores, entre 0,017 y 0,020 mmoles/min. por kilogramo de feto (96-115 mmoles/día/feto) (36, 102, 160, 195). En el hombre se ha estimado en 120 mmoles/día/feto o en 0,03 mmoles/kg/feto/min., para un feto de 3 kg. (195). En el cobaya esta estimación es superior a la de oveja y humanos: según Young (195) es de 4,8 mmoles/feto/total y día, o lo que es lo mismo, 0,067 mmoles/min/kg/feto en un feto de 50 g.

Por tanto, la transferencia placentaria de glucosa en la rata es menor que en especies de mayor tamaño fetal. Sin embargo, al expresar esta transferencia por unidad de peso corporal, observamos que en la rata es superior que en otras especies estudiadas, indicando que las especies de menor tamaño transfieren, por unidad de peso, más glucosa que las de mayor tamaño, en concordancia con el hecho establecido de que las especies de menor tamaño poseen por unidad de peso corporal mayor tasa metabólica que las de mayor tamaño (148).

Schneider y cols. (150) relacionan también morfología placentaria y gradiente madre-feto de glucosa frente al metabolismo fetal: las placentas hemocoriales, con menor índice de glucemia madre-feto (159) muestran un cociente (en humanos)

glucosa/O₂ de 0,81 (108), mientras que en los epitelocoriales, con mayor cociente de glucemias madre-feto (159), el cociente de glucosa/O₂ es sólo de 0,49 (182), lo que significa que la glucosa contribuye únicamente con el 50 por 100, aproximadamente, al metabolismo oxidativo fetal en la oveja. En síntesis la hipótesis de Schneider y cols. señala que una capacidad de transferencia placentaria determinada condiciona el metabolismo del feto.

Los factores que afecten al consumo de glucosa del feto tienen incidencia sobre el gradiente madre-feto y sobre la transferencia de glucosa. Por este motivo, la insulina del feto puede alterar la velocidad de transferencia de glucosa a través de la placenta (28, 133).

Puesto que el flujo neto de glucosa a través de la placenta va en el sentido de madre a feto a favor de gradiente, se ha demostrado que no requiere energía (83, 136).

La selectividad del transporte dentro de las distintas hexosas se ha identificado en todos los animales de estudio en el laboratorio (mono, oveja, cabra, conejo, cobaya, rata) (3, 83, 150, 199). En el hombre la estereoespecificidad del transporte de glucosa se ha demostrado tanto a partir de vesículas trofoblásticas enriquecidas en *microvilli* (83) como usando placenta aislada perfundida (150).

Todas las hexonas son reconocidas, pero los D-isómeros de las aldosas son los que poseen mayor afinidad por el transportador (48, 83, 199). Son, pues, buenos competidores de la D-glucosa, la D-manosa, D-galactosa, D-xilosa y 3-O-metil D-glucosa. Los L-isómeros, las D-cetosas (por ejemplo, D-fructosa) y los derivados glucósidos del carbono número 1 son pobres competidores de la D-glucosa (83).

La placenta es casi impermeable a los derivados alcohólicos de los azúcares como: sorbitol,

manitol, dulcitol, mesoinositol y a los disacáridos (23, 29, 159).

La floretina, inhibidor competitivo del transporte celular de glucosa en todos los tejidos, inhibe la transferencia placentaria de glucosa, tanto *in vitro* (83, 199) como *in vivo* (M Palacín, M A Lasunción y E Herrera; no publicado). Este inhibidor reduce la transferencia de D-glucosa y D-manosa, en estudios con placenta humana y de cobaya *in vitro*, mientras que no afecta al transporte de L-glucosa (159).

La floridicina, derivado glucosilado de la floretina, inhibe, aunque con menor potencia, el transporte de glucosa *in vitro* (7, 83, 199) y también lo hace *in vivo* (Palacín, Lasunción y Herrera; no publicado).

El patrón de esteroespecificidad del transportador de glucosa en la placenta es idéntico en todas las especies estudiadas. Incluso la magnitud relativa de transferencia de la D-glucosa frente a la L-glucosa es bastante similar, siendo las diferencias que se encuentran en la literatura más bien debidas a las distintas técnicas utilizadas que a diferencias interespecíficas. Así, las técnicas de perfusión muestran valores de fuga inespecífica relativamente altas (92, 150, 199) frente a otras técnicas (16, 17, 118, 165, 169).

El transporte de glucosa a través de la placenta se comporta como un proceso saturable. La D-glucosa, no marcada radiactivamente, inhibe competitivamente el transporte de D-glucosa marcada (136, 169, 199). La transferencia de glucosa se satura al aumentar el gradiente de glucosa transplacentario en el hombre (29).

Como todo proceso de transporte mediado y, por tanto, saturable, la transferencia de glucosa a través de la placenta se puede definir por una V_{max} y una Km. Diversos autores han calculado estos parámetros cinéticos en distintas especies. El hecho principal es la elevada Km. del sistema,

superior a la glucemia de la madre. Eaton y cols. (48) citan una Km. en cobaya de 53 mM. (muy superior a la glucemia de la madre, 5 mM.). Bissonnette (17), por contra, ha cifrado la Km. del transporte de glucosa en cobaya en 12,1 mM. Con vesículas de trofoblasto humano, Johnson y Smith (83) han evaluado la Km. en 31 mM. y Smith (165) calcula una Km de 20 mM.

A diferencia de lo que ocurre en adipocitos y otras células (83), y a pesar de las discrepancias cuantitativas entre los distintos autores, la Km. del sistema transportador de glucosa en la placenta es superior a la glucemia materna.

Por consiguiente, la velocidad del transporte depende de la glucemia materna y así, dentro del rango fisiológico un aumento de ésta, se corresponde con una más alta velocidad de transferencia de glucosa. Sin embargo, en cuanto a la transferencia neta de glucosa de madre a feto, el factor determinante es el gradiente materno-fetal de dicho metabolito.

Los valores de capacidad máxima de transferencia de la placenta para la glucosa son algo dispares, y el uso de distintas unidades por unos u otros impide compararlos completamente. Yudilevich y cols. (199) y Eaton y cols. (48) con perfusión dual de placenta de cobaya hallaron valores de 53 μ moles/min. gr. de placenta (desde ambos lados de la placenta), lo que es semejante a la capacidad del eritrocito humano y a la de las células tubulares renales. Bissonnette (17) con cobaya *in vivo* calculó una capacidad máxima de 60 a 190 μ moles/min., lo que suponía unos 25 μ moles/minuto y g. placenta. Simons y cols. (161) calcularon en oveja una capacidad máxima de 3,7 a 4,2 μ moles/min. y g. de placenta. Bissonnette (17) justifica la menor capacidad de transferencia de glucosa en la placenta de oveja con respecto a la de cobaya no por un número distinto de transportadores sino por una reducida área de intercambio hemal en la oveja. Utilizando la difu-

si3n de CO como 3ndice de 3rea de intercambio, el cobaya posee un 3ndice de 0,0453 ml/min. mm. de Hg/g., mientras que en la oveja el 3ndice es de 0,0086. El cociente entre 3ndices de 3reas de intercambio entre cobaya y oveja es de, aproximadamente, 5-6, justo el cociente de capacidades de transferencia placentaria m3xima de glucosa (5-6 veces). La atribuci3n de la mayor capacidad de transferencia de la placenta de cobaya frente a la de oveja por causa de una mayor 3rea de intercambio es interesante, pero debe tenerse en cuenta que las placentas de oveja y cobaya son claramente diferentes desde el punto de vista histol3gico. Probablemente, el 3ndice de permeabilidad del mon3xido de carbono se refiere m3s a la resistencia que ofrece la placenta que no al 3rea de intercambio hemal. No obstante, estos datos apoyan claramente la hip3tesis de Shelley (159) de correlaci3n entre condici3n placentaria y tama3o de gradiente madre-feto de glucosa.

En la placenta humana, con ves3culas de trofoblasto enriquecidas con *microvilli*, Johnson y Smith (83) han calculado una capacidad m3xima de transferencia de 120 μ moles/seg. y mg. prote3na placentaria. Smith (165) con el mismo material se3ala una capacidad m3xima de 75 μ moles/segundo y mg. de prote3na placentaria. Aplicando la ecuaci3n de Michaelis-Menten para una glucemia materna de 4,4 μ M, Smith (165) calcula que la transferencia de glucosa es de 5,6 μ moles/litro de agua intravesicular y por segundo. Extrapolando este dato a *in vivo* resulta que el flujo total de glucosa a trav3s de la placenta humana a t3rmino es 1,9 μ moles/min. (83, 165). A partir del consumo de O₂ por la unidad fetoplacentaria y del cociente glucosa/O₂ se puede calcular la demanda de glucosa por la unidad fetoplacentaria humana en 0,12 μ moles/min. en un feto de 4 kg. de peso. Johnson y Smith (83, 165), obtienen un paso de glucosa, aproximadamente, 16 veces superior a la demanda fetal. En estos c3lculos debe tenerse en

cuenta que la estima de la capacidad de transporte m3xima puede ser *in vivo* muy inferior, pues, quiz3, no toda la sangre que entra en los senos venosos se encuentre en equilibrio con la de los capilares fetales, por la disposici3n de las circulaciones respectivas (39). Adem3s, existe una cierta transferencia de feto a madre de glucosa, que en la oveja ha sido calculada en el 11 por 100 del recambio de glucosa de la madre y en el 50 por 100 del recambio de la glucosa fetal (3). Por otra parte, la placenta consume activamente glucosa (121), todo lo cual explica que la capacidad de transferencia de glucosa o, m3s concretamente, la captaci3n de glucosa por parte del trofoblasto a partir de la sangre materna, no equivalga a la transferencia real de glucosa de la madre al feto.

Transferencia placentaria de amino3cidos

En 1946, Barcroft lanz3 la hip3tesis de que la partici3n de nutrientes a los distintos 3rganos ven3a determinada por la tasa metab3lica de estos 3rganos (196). Tanto la tasa de recambio de prote3nas totales como la de distintos amino3cidos en las prote3nas de los tejidos placentarios y fetales son superiores a las de los tejidos maternos. En la oveja esas tasas son 10 veces superiores en el h3gado fetal y en la placenta que en el h3gado materno (196). La captaci3n de amino3cidos (α AIB) por la placenta es casi cuatro veces superior a la del h3gado materno, por unidad de peso (196). Se ha demostrado en el cordero que la captaci3n fetal de amino3cidos n3utros y b3sicos excede la acci3n del feto (9, 10, 11, 93, 98, 99), lo que sugiere la utilizaci3n por el feto de los amino3cidos captados de la madre tanto para la s3ntesis o recambio de prote3nas como para su catabolismo y oxidaci3n.

Este elevado transporte de amino3cidos se realiza en contra de un gradiente (para la mayor3a de

aminoácidos su concentración en plasma fetal es superior que en el materno) (67, 74, 93, 132, 194, 204). Esto determina que la transferencia de aminoácidos de la madre al feto requiera energía y se trate de un transporte activo.

Según el grupo de Young el recambio de proteínas de la unidad fetoplacentaria es el factor principal en la determinación de la tasa de transferencia de α -amino-N de la madre al feto (197, 198). El acervo celular de aminoácidos en un tejido es superior al plasmático y su tamaño está determinado por la relación de actividades anabólica/catabólica en cuanto a sus proteínas celulares (198). Por estas razones, también el acervo de aminoácidos libres en los tejidos fetales es superior al de los aminoácidos maternos (31), en paralelo a lo que ocurre con las concentraciones plasmáticas materna y fetal. Esto está reforzado por el hecho de que los tejidos en crecimiento y/o diferenciación (por ejemplo: procesos cancerosos, hígado en regeneración) poseen un elevado acervo intracelular de aminoácidos libres (198). En definitiva, los acervos fetales de aminoácidos libres serían elevados porque la tasa de recambio de proteínas fetales es elevada (196). Sin embargo, deben hacerse dos puntualizaciones a la hipótesis de Young: las altas concentraciones en plasma y tejidos fetales hacen que los tRNA se hallen saturados de aminoácidos (46). Ello indica que no es, aparentemente, necesaria tan alta concentración fetal de aminoácidos para satisfacer su elevada tasa de recambio de proteínas. Además, el gran acervo fetal de aminoácidos también puede relacionarse con su elevada tasa de metabolismo energético (9, 76, 77).

La concentración intracelular placentaria de aminoácidos es superior a la del plasma materno y del plasma fetal (37, 123, 165, 196), a excepción de algunos aminoácidos (histidina, arginina) (123). En el cobaya a término, la relación de concentraciones en los plasmas fetal/materno de

aminoácidos ácidos (Ac), básicos (Ba) y neutros ramificados (NR) es de tres-cuatro, mientras que la de neutros no ramificados (NNR) es de, aproximadamente, seis (196). Por el contrario, la relación de concentraciones intracelular placentaria/plasma materno es de 70 para los Ac, 14 para los NNR y de seis-nueve para los NR, siendo los Ac los que muestran un gradiente más elevado entre placenta y feto (196). La elevada concentración placentaria de Ac y NNR, muy superior a la de NR y Ba (196) podría sugerir una síntesis de «novo» por parte de la placenta, ya que ninguno de ellos es esencial (196). Sin embargo, por diferencias arterio-venosas no ha podido demostrarse tal sugerencia, pues, si bien, en la oveja las diferencias venosas arteriales de alanina y glicina exceden (doble a triple) las diferencias arterio-venosas uterinas (78, 93), el flujo sanguíneo uterino es, aproximadamente, el doble del umbilical (102). Por tanto, por unidad de tiempo no existen diferencias de balance de aminoácidos Ba y NR entre las circulaciones uterina y umbilical que demuestren producción placentaria de estos aminoácidos. La transferencia de aminoácidos NR a través de la placenta es más rápida que la de NNR (27, 194, 198).

En las membranas de la barrera placentaria, los aminoácidos Ba son transferidos contra gradiente al parecer por un sistema dependiente de sodio y oxígeno (196), aunque anteriormente no se hubiera apreciado inhibición de la captación de lisina por efecto de la ouabaina (193).

Para los aminoácidos NR y NNR se han definido tres sistemas de transporte, el A, el L y el ASC, según Christensen (32). Sus características de especificidad se han determinado por inhibición competitiva (57), ya que dos aminoácidos cuya captación esté mediada por el mismo sistema mostrarán correlación en su patrón de inhibición (32). En la especie humana los aminoácidos NNR de cadena corta y aminoácidos (glicina, pro-

lina, α -AIB) son transportados por el sistema A; por el L los NR (fenilalanina, valina, isoleucina, leucina), y por el ASC, los NNR de cadena larga (alanina, serina, treonina, glutamina) (57). A diferencia de los sistemas A y L, los aminoácidos transportados por el ASC son también transportados por los otros dos sistemas (20 por 100 del transporte por el ASC, 40 por 100 por el A y el restante 40 por 100 por el L) (57). La placenta de cobaya parece que carece de sistema ASC (51).

De forma general, el transporte de aminoácidos neutros (NR y NNR) es un proceso dependiente de Mg^{++} y activado por la ATPasa Na^+/K^+ (87, 143, 154, 201). El transporte presenta especificidad para los L-aminoácidos frente a sus D-isómeros (87). Como todos los sistemas de transporte mediados por transportador, el de aminoácidos a través de la placenta, es un proceso saturable y dependiente de la concentración sanguínea (143). Sin embargo, no parecen tener las mismas características los tres sistemas de transporte (A, L y ASC), pues, recientemente, se han descrito dos sistemas de transporte para la leucina: uno no mediado y otro mediado por transportador, pero no dependiente de sodio (105).

La cinética del transporte de aminoácidos NR y NNR a través de la placenta parece estar caracterizada por una Km. elevada. Tanto en el lado materno como en el lado fetal de la placenta de cobaya la Km. del sistema para la fenilalanina (sistema L) es elevada [17 mM. (lado fetal)], y también para la alanina (sistema ASC) [8 mM. (lado fetal)], con valores considerablemente superiores a sus concentraciones plasmáticas (50, 200). Las velocidades máximas de estos sistemas de transporte para la fenilalanina y alanina son también elevadas [(lado fetal) 8 μ moles/min. g. placenta y 4,4 μ moles/min. g. placenta, respectivamente] (50, 51, 200). En la rata, Schlepffhorst y cols. (147) han descrito dos cinéticas de transporte del α -AIB

(sistema A) por la placenta, una de alta Km. y alta velocidad máxima y otra de baja Km. y baja velocidad máxima. Dado que el primer sistema de captación por la placenta (alta Km.) representa el 75 por 100 de la captación placentaria, la cinética de captación de α -AIB por la placenta se caracteriza por una Km. elevada. En este mismo sentido, Boyd y Lund (21) han definido una Km. de 1 mM. para el transporte de L-prolina por la placenta humana (lado materno). Por tanto, al ser las Km. del transporte placentario de aminoácidos elevadas, la transferencia placentaria de aminoácidos es dependiente de la concentración plasmática de los mismos.

Sobre la base de un comportamiento *in vitro* en el sistema A de transporte de aminoácidos por la placenta, se han definido dos características distintas: efecto de preincubación y efecto de transinhibición. La preincubación (incubación anterior a la adición del aminoácido del sistema A) produce un aumento selectivo de la captación de los aminoácidos captados por el sistema A. Esta activación en la transferencia se produce por aumento de la velocidad máxima del sistema y no por su Km. (163, 165). El efecto resulta inhibido por la adición de inhibidores de la síntesis proteica por lo que se cree que está implicada la síntesis de algún componente del sistema de transporte A de aminoácidos (164). Este efecto es característico de los tejidos en proliferación y/o diferenciación (165).

La transinhibición se manifiesta al preincubar tejido placentario con algún sustrato del sistema A el cual produce una carga intracelular que inhibe la ulterior captación por la placenta de aminoácidos del mismo sistema (165, 171). En este efecto no interviene la síntesis proteica, por lo que se supone que se debe a la interacción del acervo intracelular de aminoácidos con el receptor (171) (transinhibición). Puede que este efecto posea algún papel modulador de la transferencia de aminoácidos, ya que la mitad de transinhibi-

ción máxima se produce a concentraciones normales presentes en la madre (165).

Para los aminoácidos NR (sistema L) se han propuesto dos mecanismos o rutas placentarias distintas en su transferencia de la madre al feto (74): difusión constante al feto del acervo de aminoácidos libres del trofoblasto, en equilibrio con el recambio de proteínas trofoblásticas, y paso de la madre al feto a través de canales intracelulares placentarios. Esta hipótesis formula la existencia de dos acervos de aminoácidos intraplacentarios, uno en equilibrio con el recambio de proteínas y con la transferencia placentaria de aminoácidos y, otro en equilibrio con la transferencia y, quizá, con los requerimientos metabólicos de la placenta. Dos hechos experimentales abogan por la hipótesis aunque no la demuestran. Al perfundir el lado fetal de placenta de cobbya con un medio libre de aminoácidos, el flujo de éstos de la madre al feto es la mitad del flujo neto al líquido de perfusión (compartimento fetal). Esto indica la disponibilidad del acervo placentario de aminoácidos al feto (74), la cual es sólo del 20 al 50 por 100 del acervo intratrofoblástico de aminoácidos libres (149) y coincide con el grado de inhibición de la transferencia placentaria de aminoácidos tras bloquear la síntesis proteica (27). Se ha descrito la existencia de una correlación positiva entre la velocidad a la que un aminoácido se transfiere a través de la placenta y la cantidad de él que se fija en proteínas trofoblásticas (27). Este resultado se ha interpretado en el sentido de que síntesis proteica y transferencia de aminoácidos placentarios son dos hechos íntimamente ligados, aunque esto no se ha podido demostrar de forma directa (27).

En la rata, nosotros hemos encontrado una estrecha relación entre la transferencia placentaria de L-alanina y su metabolización a lactato, de forma que si se bloquea la capacidad transaminásica de la placenta con aminooxiacetato se retra-

sa el paso de L-alanina de la madre al feto (118). Ello explica a su vez la escasa transferencia placentaria de madre a feto de α -aminoisobutirato frente a la de L-alanina (118) ya que este análogo no es metabolizable. Por otra parte, este último resultado obliga a tener precaución ante las interpretaciones sobre la transferencia placentaria de aminoácidos basados en experiencias obtenidos con análogos de aminoácidos no metabolizables.

De confirmarse nuestra hipótesis que relaciona la transferencia de aminoácidos (principalmente, aminoácidos NNR) con su metabolización por transaminación, y la del grupo de Young que relaciona la transferencia de los aminoácidos NR con la síntesis y la degradación de proteínas en la placenta, resultaría que, al menos en una cierta proporción, el paso de estos aminoácidos de la madre al feto no es directo sino que requiere su integración en el metabolismo placentario.

La transferencia de aminoácidos Ac muestra

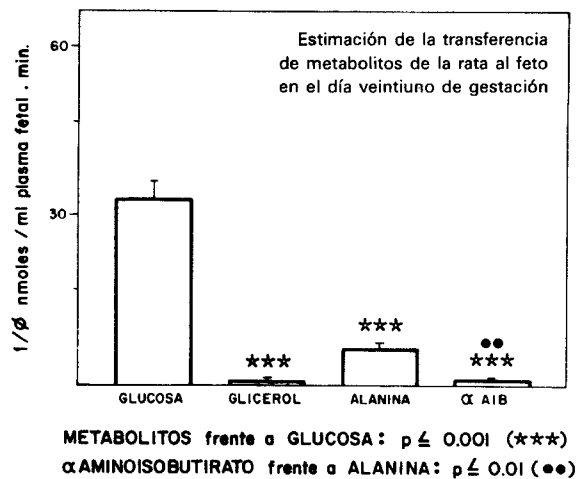


FIG. 4.—Las ratas fueron infundidas a través de su arteria uterina izquierda con D-glucosa- $U-C^{14}$, glicerol- $U-C^{14}$, L-alanina- $U-C^{14}$, o α -amino isobutirano- $1-C^{14}$ (α AIB- $1-C^{14}$), durante veinte minutos. La transferencia de sustratos de madre a feto se calculó como la diferencia de la radiactividad plasmática en los fetos del CUI y del CUD multiplicada por el inverso de la actividad específica del sustrato- C^{14} en la arteria uterina izquierda, en función del flujo sanguíneo (ϕ) a través de dicha arteria.

un patrón diferente. En la oveja, las diferencias venoso-arteriales umbilicales tanto de aspártico como de taurina indican balance cero para ellos, mientras que para glutámico hay una clara captación placentaria a partir del acervo plasmático fetal (9, 78, 93). La captación placentaria de glutámico a partir del feto ha sido también demostrada en la especie humana (71). En las placentas humana y de cobaya, tanto en el lado materno como en el fetal, la captación de ácido aspártico es muy escasa (200, 201). En la rata y en la macaca la transferencia de glutámico de la madre al feto es prácticamente nula (45, 173). Sin embargo, este patrón no es general, pues en la macaca se ha encontrado paso de taurina de la madre al feto a concentraciones maternas que ocurren en situación postprandial (173). Este paso se interpreta como esencial ya que el primate no humano posee una escasa actividad cisteinsulfónico descarboxilasa (72), principal paso metabólico en la síntesis de taurina en mamíferos. Todo ello sugiere que los tejidos fetales son responsables de la síntesis de «*novo*» de aminoácidos Ac (196) siempre que éstos no sean esenciales para el feto.

En las placentas de humanos, primates y de oveja se ha observado que el ácido glutámico captado del plasma fetal se transforma en glutamina, que vuelve al compartimento fetal (149, 198). Esto no es así en cobaya, cuya placenta libera glutámica al feto (74, 198) y apenas glutamina (18). Ello sugiere que, o bien en la placenta de cobaya el ácido glutámico se transfiere de la madre al feto o que la placenta lo sintetiza de «*novo*» a partir de otros aminoácidos, ya que su concentración intra-trofoblástica es muy elevada (198).

Existe otro grupo de aminoácidos que no siendo esenciales en la vida del adulto sí lo son en la del feto (cistina, tirosina e histidina) (65). En humanos, la cistationasa está ausente en el hígado, placenta y cerebro en el nacimiento, por lo que el feto requiere transporte placentario, tanto de me-

tionina (aminoácido esencial precursor) como de cistina. La fenilalanina hidroxilasa y su cofactor tetrahidropterina se presenta tras la decimotercera semana de gestación en humanos; antes, el feto depende de tiroxina y de su precursor, fenilalanina. La esencialidad para el feto de estos aminoácidos dependerá de la fase del crecimiento fetal en la que se desarrollan las capacidades enzimáticas fetales en cada especie (196).

La transferencia placentaria de aminoácidos se ha descrito de forma simple, como un proceso activo contra gradiente en el lado materno y una tasa elevada de recambio proteico en la placenta, que mantiene concentraciones placentarias de aminoácidos libres suficientes para cederlos, por simple difusión a favor de gradiente, al feto (198). Sin embargo, el lado fetal de la placenta también presenta transportadores para aminoácidos (200) cuyo significado fisiológico aún no ha podido esclarecerse. La funcionalidad de estos transportadores quedó demostrada, por ejemplo, por el hecho de que la leucina-C¹⁴ se incorpora a las proteínas trofoblásticas cuando se perfunde por el lado fetal de la placenta de cobaya (27). Es posible que el transporte de aminoácidos de feto a placenta juegue algún papel en la regulación de los niveles de aminoácidos en el feto (49), no obstante, dado el mayor retorno de aminoácidos captados por el trofoblasto al compartimento fetal que al materno y las diferentes cinéticas (Km. y Vmax.) del transporte a ambos lados de la placenta (51), el balance neto es, normalmente, el paso de aminoácidos de la madre al feto.

Transferencia placentaria de lactato

El lactato cruza la placenta por difusión facilitada, a favor de gradiente, siendo un proceso esteo-específico y saturable (92, 106).

En todas las especies estudiadas (humana, mono, oveja, vaca, cobaya, rata), la concentración de

lactato en el plasma fetal es superior a la materna (25, 26, 67, 150), por lo cual el flujo de lactato en situación fisiológica debe ir en el sentido feto-madre.

El transporte específico para lactato se ha definido, tanto para el lado fetal como para el materno, en el caso del cobaya (106), pudiéndose crear *in vitro* un flujo neto de lactato de madre a feto o de feto a madre en función del gradiente madre-feto establecido artificialmente (106).

El flujo neto de lactato de feto a madre no ha podido demostrarse en las condiciones placentarias epiteliocoriales (vaca, oveja) atendiendo a las diferencias arterio-venosas umbilicales y/o uterinas (22, 23, 131). Este flujo, sin embargo, sí se ha demostrado en placentas hemocoriales (cobaya) (106). Inicialmente, estas diferencias pueden estar motivadas por la menor permeabilidad (aclaramiento) para el lactato en las placentas epiteliocoriales que en las hemocoriales (20 veces menos) (85). En la rata (placentación hemotricorial) la permeabilidad de la placenta al lactato es muy elevada, tanto en el sentido madre-feto como en el inverso (118).

El metabolismo placentario juega un papel determinante en el transporte de lactato al feto. Dicho metabolismo es muy elevado en términos de consumo de glucosa, tanto en la placenta humana como en las de oveja, cabra y rata (7, 70, 111, 121, 159, 179). *In vitro* se ha observado que en la placenta humana la glucosa se metaboliza principalmente por la vía glucolítica (73 por 100 a media gestación y 90 por 100 a término) (146). Ello está en concordancia con la elevada actividad piruvato quinasa (42, 53, 178) y lactato deshidrogenasa (53) en la placenta. También se ha citado formación de lactato a partir de aminoácidos por la placenta (79), si bien esta producción debe ser inferior que a partir de glucosa ya que las actividades transaminásicas (por ejemplo, alanina transaminasa) son bajas (53, 135). Todo ello determina

que la placenta produzca lactato en cantidad muy considerable, como se ha demostrado repetidamente en diversas especies (11, 25, 85, 94, 78, 118, 146, 150, 184).

Es interesante señalar que esta producción de lactato se da en condiciones de perfecta oxigenación (78, 150). En estas condiciones, Schneider y colaboradores (150) han determinado que de la glucosa que entra en la vía glucolítica un 80 por 100 es metabolizada hasta lactato y sólo un 20 por 100 se oxida totalmente a CO₂. En la rata *in vivo*, la unidad feto placentaria transforma a lactato una elevada proporción (aproximadamente el 50 por 100) de la glucosa, glicerol y alanina que capta de la madre (118, 119, 180). Esta metabolización de la glucosa hacia lactato o disminuida capacidad oxidativa mitocondrial que se da en la placenta se asemeja a la que ocurre en tejidos en proliferación (por ejemplo, tumores) (150) y, efectivamente, la placenta es un órgano en elevada proliferación hasta la última fase de la gestación (63).

Este lactato es liberado por la placenta y ha sido ilustrativo el conocer hacia qué lado lo hace (a la madre o al feto). En placenta humana, mediante su perfusión dual se ha observado que un 90 por 100 es vertido al compartimiento materno y sólo el 10 por 100 restante al fetal (150). En oveja, por el contrario, la mitad o incluso más del lactato producido por la placenta es exportado al feto (25, 168).

Para comprender cómo es el balance neto de lactato entre feto y madre se ha de analizar si el feto es productor o consumidor de dicho metabolito. Battaglia y Meschia (9) han indicado que el feto de oveja consume lactato con fines oxidativos en magnitud de un tercio a la mitad del consumo de glucosa. Considerando la alta actividad de ciclos fútiles fetales, dicha utilización sería aún superior (76, 77). Por otra parte, tanto en oveja como en vaca otros autores han observado captación

umbilical de lactato (25, 34, 36, 131) y utilización fetal de ese lactato (131, 167) hasta en un 25 por 100 de los requerimientos calóricos fetales (25).

Lo mencionado para rumiantes, sin embargo, no se aplica al feto humano. Por una parte, las diferencias venoso-arteriales umbilicales indican que el feto exporta lactato hacia la madre (150). Por otra parte, el cociente de consumos glucosa/ O_2 en el feto humano es superior que en la oveja (108, 182), lo que indicaría que el feto humano, a diferencia de la oveja, es productor neto de lactato. Aun así queda por establecer si este comportamiento del feto humano se da a lo largo de toda la gestación o si incluso aquel resultado es un artefacto experimental debido a que en humanos las muestras se obtienen necesariamente del cordón umbilical, tras cesárea y exteriorización del feto, con las consiguientes posibles alteraciones en el metabolismo fetal (108).

En la rata, durante la vida fetal se ha demostrado *in vitro* la utilización de lactato por el cerebro para la síntesis de lípidos y para su oxidación CO_2 (5). La utilización de lactato para la síntesis de lípidos por el cerebro e hígado fetales de rata también ha sido demostrada *in vivo* (118). No obstante, se desconoce si el feto de rata es en balance neto consumidor o productor de lactato, ya que no se tienen muchas evidencias sobre el balance de lactato en el feto frente a la placenta y a la madre. El único trabajo existente, según nuestro conocimiento, muestra que las diferencias venoso-arteriales umbilicales de lactato son cero cuando la madre está alimentada, aunque la unidad feto placentaria, en conjunto, es productora de lactato (126). De confirmarse estos resultados, significaría que el feto de rata es capaz de utilizar en gran medida el lactato de su plasma, al menos en la cantidad producida. Sin embargo, durante el ayuno materno, Pintado (126) observó que el feto de rata exportaba lactato a la placenta en forma neta.

A la luz de lo visto hasta ahora parecen establecerse claras diferencias entre las placentaciones epiteliocorial y hemocorial. La placentación epiteliocorial presenta una difusibilidad al lactato menor, no posee polaridad hacia feto o madre en cuanto a exportación de lactato endógeno y sus fetos son consumidores de lactato. Por el contrario, la condición hemocorial presenta mayor difusibilidad transplacentaria (¿menor grosor de la barrera placentaria?), marcada polaridad de cesión del lactato placentario a la madre y balance neto de producción de lactato en el feto. Además, como se ha mencionado en apartados anteriores, también la condición placentaria se relaciona con el tamaño del gradiente madre-feto de glucosa (159). Ello determina un menor aporte de glucosa al feto en placentas epiteliocoriales (150) y el feto está condicionado a consumir sustratos alternativos (por ejemplo, lactato) (9, 167, 182).

Transferencia placentaria de glicerol

Pocos estudios se han realizado sobre el paso de glicerol a través de la placenta, aunque parece que éste se da por difusión simple, es decir, sin participación de ningún transportador específico.

La concentración plasmática de glicerol en la madre es superior a la fetal, aunque varía entre las especies el grado de la diferencia: más alta en roedores, lagomorfos (66, 67) y en humanos (144) y menor en rumiantes (82).

El componente inespecífico de permeabilidad placentaria al glicerol (humanos y oveja) es notable, de valor semejante a la de β -hidroxibutirato, y muy superior al de glucosa (17, 153). Sin embargo, el balance umbilical de glicerol en el feto de oveja a término indica una captación fetal más bien escasa (82) que contribuye como máximo al 1,5 por 100 del consumo fetal de oxígeno. En la mujer no se ha podido demostrar paso de glicerol neto de la madre al feto, a pesar de gradientes de

concentraciones favorables (144). En la rata y el conejo existe paso de glicerol de la madre al feto (52, 66, 119, 144) aunque, al menos en la rata, esta transferencia es escasa (ver fig. 4) debido, tanto a la baja oferta materna de glicerol como a su relativamente baja permeabilidad placentaria frente a otros metabolitos como glucosa o alanina (118). Comoquiera que se da una cierta correlación entre la concentración de glicerol en el plasma fetal y el materno (66), lo cual ocurre, por ejemplo, durante el ayuno donde aumentan ambas (67), en principio, podría pensarse que la transferencia de glicerol al feto estuviera aumentada en situaciones de hiperglicerolemia materna. De todas formas la administración de glicerol a la madre implica su inmediata transformación en glucosa (30) por lo que las disponibilidades de glicerol para la placenta son muy limitadas.

Transferencia placentaria de otros metabolitos

La concentración materna de ácidos grasos en plasma es superior a la fetal (rata, conejo, oveja) (82, 67). Existe una notable variabilidad interespecífica respecto al paso de ácidos grasos por la placenta. En la oveja y vaca (7) y en humanos (178) el paso es muy limitado. En cobaya (9) y en conejo (52, 54, 55), sin embargo, el transporte es rápido y bidireccional. En la rata se propuso, en un principio, que el paso de ácidos grasos a través de la placenta era muy reducido, y restringido a los esenciales (90). Sin embargo, más recientemente, se ha estimado que el 50 por 100 de los ácidos grasos fetales en la rata provienen de la madre (79, 80, 203).

La transferencia parece ser por simple difusión, de forma inversa a su tamaño molecular (38), pero existen discrepancias en cuanto al mecanismo de transporte: Koren y Shafir (90) postulan que en la rata los ácidos grasos que llegan al feto lo hacen ligados a albúmina; Dan-

cis (38) y Szabo y cols. (178) indican que se realizaría tras su disociación del transportador plasmático (albúmina), con probable equilibrio intratrofoblástico con alguna proteína ligadora de ácidos grasos.

Otro posible mecanismo de transferencia de ácidos grasos de madre a feto por la placenta supone un estado intermedio de esterificación de los ácidos grasos libres en triglicéridos y fosfolípidos en la placenta, con una rápida liberación al lado fetal de aquéllos (81). En este mecanismo jugaría un papel fundamental la lipoproteína lipasa placentaria (55). La función de la lipoproteína lipasa se relacionaría, tanto con la hidrólisis de triglicéridos maternos como de la propia placenta (55), asumiendo la placenta un papel de reservorio y modulador de la composición de las grasas que lleguen al feto (44, 79, 113). Este mecanismo permitiría la llegada de ácidos grasos y glicerol al feto, ya que ambos son productos de la hidrólisis de los triglicéridos (54). Tras la administración de triglicéridos marcados con ácidos grasos radiactivos se ha observado una alta velocidad de recambio en los triglicéridos y fosfolípidos de la placenta (rata) (79).

Sin embargo, sólo el 5 por 100 del acervo placentario de ácidos grasos se equilibra con la transferencia al feto (81) y en la rata, la escasa actividad lipoproteína lipasa placentaria, hace poco sugerente este mecanismo (64).

También se ha definido paso de ácidos grasos a través de la placenta coriovitelina de la rata (paso transplacentario), que en todo caso sólo supone una ínfima proporción del total de ácidos grasos que se transfieren de madre al feto (0,3 nmoles/minuto frente a 0,14 μ moles/min.) (202).

En un principio se indicó que la contribución de los ácidos grasos al metabolismo oxidativo del feto era reducido (80, 127) a pesar de que el feto posee la capacidad enzimática necesaria para su

oxidación (142). Sin embargo, Zimmermann y colaboradores (203) han demostrado que en el feto de rata la velocidad de oxidación y de síntesis de ácidos grasos son cuantitativamente iguales, mientras que en el feto humano (primer trimestre) la oxidación de ácidos grasos es mucho más importante que su síntesis (203).

La transferencia placentaria de cuerpos cetónicos muestra también diferencias interespecíficas. En la oveja, la concentración sanguínea arterial de la madre de β -hidroxibutirato es muy superior a la del feto, y también la de acetoacetato (107). En la rata las concentraciones en madre y feto son iguales (67) o bien existe un ligero gradiente de madre a feto (151). En situaciones en las que aumenta la concentración materna de cuerpos cetónicos (ayuno) las concentraciones en el feto de la rata aumentan en paralelo con las de la madre (67), mientras que en la oveja el aumento paralelo en el feto es de mucha menor importancia (107). En esta situación (ayuno) Morris y cols. (107) calcularon en la oveja que la contribución potencial de los cuerpos cetónicos al metabolismo oxidativo fetal oscilaría entre el 2 y el 3 por 100 del consumo total de oxígeno (19). La contribución de los cuerpos cetónicos al metabolismo oxidativo del feto, por tanto, es muy baja en el de oveja, pero, probablemente, sea más significativa en especies no rumiantes, en las que la permeabilidad placentaria a estos metabolitos es mayor.

Los enzimas mitocondriales necesarios para la utilización de cuerpos cetónicos están presentes en el cerebro y otros tejidos fetales de la rata y el hombre (116, 120, 157). *In vitro*, tanto el cerebro fetal de rata (155, 156) como el humano (1) oxidan el betahidroxibutirato en una forma dependiente de la concentración del sustrato y no del estado metabólico de la madre (ayuno o alimentación). Otros tejidos que poseen la capacidad de oxidar cuerpos cetónicos en el feto son el riñón, corazón, hígado y la placenta (190). Secombe

y cols. (152), tras administrar a ratas preñadas 3-hidroxibutirato- C^{14} , observaron su paso a través de la placenta y su utilización en placenta, hígado, pulmón y cerebro fetales para la síntesis de ácidos grasos y colesterol. El marcaje de lípidos y colesterol en el feto fue muy superior al de la madre, lo que sugiere la direccionalidad de la asequibilidad de cuerpos cetónicos para el feto (190). A su vez, Shambough y cols. (155, 156) han descrito un aumento en la cetogénesis hepática fetal con el ayuno materno. Por otra parte, el ayuno de la rata gestante en los últimos tres días de su preñez acelera la actividad betahidroxibutirato deshidrogenasa en cerebro (181), lo cual se interpreta como una adaptación fetal para preservar el desarrollo de su cerebro, (aumento de la capacidad de utilización de cuerpos cetónicos) ya que semejante ayuno provoca disminución en el peso fetal, pero no en el peso cerebral ni en su contenido en proteínas. Incluso se ha mostrado que, tanto el β -hidroxibutirato como el acetoacetato pueden inhibir la oxidación por el cerebro y otros tejidos fetales de glucosa, lactato y leucina, posibilitando el ahorro de estos sustratos para un uso anabólico (155, 156, 158). A este respecto se ha interpretado que la menor disminución de la lipogénesis fetal, sobre todo en cerebro (medida con 3H_2O), con el ayuno materno respecto de la madre (58) se debe a una clara utilización de los cuerpos cetónicos fetales para la formación de lípidos. Contrariamente, Bileisis y Oh (183) constataron que la velocidad de lipogénesis (hígado, pulmón y «carcass») está reducida en los fetos de rata con retraso en el crecimiento provocado por oclusión parcial de la arteria uterina. Ello sugiere que el disminuido aporte de glucosa al feto (hipoglucemia de un 25 por 100) sin un aumento de cuerpos cetónicos reduce la actividad lipogénica, a diferencia de lo mostrado por Fain y Scow (58), cuando la oferta de cuerpos cetónicos aumenta.

Al ser la utilización de cuerpos cetónicos en el feto dependiente de la concentración, aquélla

tendrá importancia en situaciones de hipercetonemia (ayuno, dieta, grasa, diabetes) (190).

ESTIMACION COMPARATIVA DE LA TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE LOS DISTINTOS METABOLITOS Y COMENTARIOS FINALES

Hemos analizado, hasta ahora, los distintos mecanismos de transferencia de los principales metabolitos para el feto. Para una mejor comprensión de la función placentaria y, por extensión, del metabolismo fetal, es imprescindible conocer de forma comparada cuál es la transferencia real de madre a feto de aquellos metabolitos. Los resultados de que se dispone a este respecto, aparte de ser escasos, han sido obtenidos con técnicas experimentales muy diversas, reflejan marcadas diferencias interespecíficas y se limitan a estadios de la gestación muy concretos, circunstancias todas ellas que hay que considerar a la hora de establecer el patrón de flujos de la madre a feto de los distintos metabolitos.

Mediante la técnica de infusión de uno de los cuernos uterinos de la rata (91), en el día veintiuno de la gestación, hemos observado que, en términos cuantitativos, la glucosa es el metabolito que más se transfiere de la madre al feto (fig. 4). La transferencia de alanina es unas cinco veces menor que la de glucosa y, por ejemplo, la de glicerol es, prácticamente, insignificante frente a las de glucosa y alanina (fig. 4). Este patrón de transferencia de metabolitos está de acuerdo con el hecho de que la glucosa es el principal metabolito energético para el feto en todas las especies estudiadas (9, 39, 159).

Asumiendo que la transferencia de alanina es representativa de la de los aminoácidos neutros y básicos (lo cual queda por demostrar) podemos especular que, en la rata, el paso de estos aminoácidos de madre a feto debe representar una mag-

nitud cercana a la de glucosa (118). En la mujer y en el cobaya, la transferencia neta de glucosa supera a la de amino-N₂ total (195), mientras que en la oveja, la transferencia de amino-N₂ total es unas tres veces superior a la de glucosa (102). Observamos, por tanto, que en cuanto a la transferencia comparada de glucosa y aminoácidos, la rata se asemeja más a la mujer y al cobaya que a la oveja, hecho que debe correlacionarse con el tipo de placentación de cada una de estas especies (mujer, cobaya y rata, hemocorial; oveja, epiteliocorial) (150, 159).

Estas diferencias interespecíficas respecto a la magnitud de la transferencia placentaria se corresponde con el uso que los diferentes fetos realizan de los distintos metabolitos. El feto utiliza glucosa, fundamentalmente, para la obtención de energía —mediante su oxidación hasta CO₂— aunque también sirve como precursor en diferentes vías biosintéticas (por ejemplo, lipogénesis). Los aminoácidos en el feto son canalizados preferentemente hacia la síntesis de proteínas, habida cuenta de la remarcable velocidad de esta vía metabólica en los tejidos fetales. Secundariamente, el feto también puede oxidar los aminoácidos para la obtención de energía metabólica. A este respecto, en la oveja se ha observado que la transferencia neta de aminoácidos neutros y básicos excede de los requerimientos de acreción del feto (93), particularmente, durante el ayuno, donde los aminoácidos podrían sostener el metabolismo oxidativo del feto al verse mermada la disponibilidad de glucosa (9). Precisamente en el feto de oveja, el consumo de glucosa es relativamente bajo comparado con otras especies (9). Todos estos resultados se correlacionan con y explican el hecho de que en la oveja la transferencia de glucosa sea proporcionalmente mucho menor que la de aminoácidos totales, a diferencia de lo que ocurre en las especies con placentación hemocorial.

Como se ha señalado en los apartados anteriores, la transferencia placentaria es un proceso al-

tamente específico para cada uno de los metabolitos. Los transportadores de glucosa y de los diversos aminoácidos en la placenta se han podido caracterizar en cuanto a las propiedades cinéticas del proceso en que intervienen. Tanto el transporte de glucosa como el de aminoácidos (por ejemplo, alanina y fenilalanina) presentan una alta K_M (con relación a las concentraciones plasmáticas fisiológicas de estos metabolitos) y una capacidad máxima de transporte muy elevada (17, 48, 50, 51, 83, 147, 161, 165, 199). En último término, la oferta materna —concentración plasmática en la madre— y no el mecanismo de transporte en sí, es el factor que determina la velocidad de transferencia de metabolitos al feto en situaciones fisiológicas. Así, por ejemplo, en el caso concreto de la rata, la causa de la mayor transferencia de glucosa que de alanina debe ser la mayor concentración de glucosa que de alanina en el plasma materno.

La placenta presenta una elevada capacidad metabólica lo que resulta en un considerable grado de transformación de los sustratos que le llegan. A pesar de ello, no se conoce en su totalidad la incidencia del metabolismo placentario sobre la transferencia de nutrientes de la madre al feto (por ejemplo, interconversión placentaria de aminoácidos). Los resultados experimentales indican que, en cuanto a la transferencia de metabolitos, la placenta se comporta como un filtro o barrera que selecciona los productos que pasan al feto y que la velocidad del proceso, como se ha dicho, depende, principalmente, de la oferta materna. Cambios en el metabolismo materno, acompañados de variaciones sustanciales en las concentraciones plasmáticas de metabolitos, repercuten directamente en la transferencia de éstos y en el metabolismo fetal.

Los estudios bioquímicos y ultraestructurales realizados, tanto desde un enfoque experimental como desde el clínico, están permitiendo avanzar en la comprensión de la llamada «función placen-

taria». Pero es necesario un esfuerzo investigador adicional para determinar, por ejemplo, el verdadero alcance del hipotético papel activo de la placenta, amortiguando el metabolismo fetal del metabolismo materno, aspecto central en la ya denominada «placentología».

BIBLIOGRAFIA

1. Adam, P A J; Raiha, N L, y Kekomaki, M: «Oxidation of glucose and D-hydroxybutyrate by the early human fetal brain», *Acta Paediat. Scand.*, 64: 17-24, 1975.
2. Ahokas, R A; Lahaye, E B; Anderson, G D y Lipschitz, J: «Effect of maternal dietary restriction on fetal growth and placental transfer of alfa-amino isobutyric acid in rats», *J. Nutr.*, 111: 2052-2058, 1981.
3. Anand, R S; Sperling, M A; Ganguli, S, y Nathanielsz, P W: «Bidirectional placental transfer of glucose and its turnover in fetal and maternal sheep», *Pediatr. Res.*, 13: 783-787, 1979.
4. Arakawa, K; Tsuda, F; Takahashi, K; Ise, I; Naito, S; Kosugi, E; Miyakawa, J, y Mayuni, M.: «Maternofetal transmission of IgG-bound hepatitis B E antigen», *Pediatr. Res.*, 16: 247-250, 1982.
5. Arizmendi, M C: «Metabolismo energético del neonato prematuro de rata. Influencia de las disponibilidades de oxígeno». Tesis doctoral. Madrid, 1983.
6. Asmussen, I: «Ultrastructure of the villi and fetal capillaries in placentae from smoking and nonsmoking mothers», *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 87: 239-245, 1980.
7. Battaglia, F C; Meschia, G; Blechner, J, y Barron, D H: «Effect of insulin and poisons on glucose uptake of sheep and goat placenta», *Am. J. Physiol.*, 200: 61-66, 1961.
8. Battaglia, F C: «Placental clearance and fetal oxygenation», *Pediatrics.*, 45: 563-575, 1970.
9. Battaglia, F C, y Meschia, G: «Principal substrates of fetal metabolism», *Physiol. Rev.*, 58: 499-527, 1978.
10. Battaglia, F C: «Umbilical uptake of substrates». En: «Nutrition and metabolism of the fetus and

- infant». Ed. Visser, H K A, Martinus Nijhoff Publisher. The Hague, 83-91, 1979.
11. Battaglia, F C: «Fetal metabolism». En: «Fetal growth retardation». Eds. Van Assche, F A; Robertson, W B, y Renaer, M. Churchill Livingstone, Ed. Edinburgh, 3-12, 1981.
 12. Bauman, W A, y Yalow, R S: «Transplacental passage of insulin complexed to antibody», *Proc. Natl. Acad. Sc., USA*, 78: 4588-4590, 1981.
 13. Baur, R: «Morphometric data and questions concerning placental transfer», *Placenta* (suppl. 2), 35-44, 1981.
 14. Beaconsfield, P; Birdwood, G, y Beaconsfield, R: «La placenta», *Investigación y Ciencia*, 49: 55-64, 1980.
 15. Bhasin, S, y Shambaugh, III, G E: «Fetal Fuels. V. Ketone bodies inhibit pyrimidine biosynthesis in fetal rat brain», *Am. J. Physiol.*, 243: E234-E239, 1982.
 16. Bissonette, J M; Hohimer, A R; Cronan, J Z, y Black, J A: «Glucose transfer across the intact guinea-pig placenta», *J. Develop. Physiol.*, 1: 415-426, 1979.
 17. Bissonette, J M: «Studies *in vivo* of glucose transfer across the guinea-pig placenta», *Placenta* (Suppl. 2), 155-162, 1981.
 18. Bloxam, D L; Tyler, C F, y Young, M: «Foetal glutamate as a possible precursor of placental glutamine in the guinea pig», *Biochem J.*, 198: 397-401, 1981.
 19. Boyd, R D; Morriss, F H, jr.; Meschia, G; Makowski, E L, y Battaglia, F C: «Growth of glucose and oxygen uptakes by fetuses of fed and starved ewes», *Am. J. Physiol.*, 225: 897-902, 1973.
 20. Boyd, C A R, y Lund, E K: «Neutral amino acid transport into microvillus membrane vesicles prepared from human placenta», *J. Physiol.*, 291: 29P, 1979.
 21. Boyd, C A R, y Lund, E K: «L-proline transport by brush border membrane vesicles prepared from human placenta», *J. Physiol.*, 315: 9-19, 1981.
 22. Britton, H G; Huggett, A St, G, y Nixon, D A: «Carbohydrate metabolism in the sheep placenta», *Biochim. Biophys. Acta*, 136: 426-440, 1967.
 23. Britton, H G; Nixon, D A, y Wright, G H: «The effects of acute hypoxia on the sheep foetus and some observations on recovery from hypoxia», *Biol. Neonate*, 11: 277-301, 1967.
 24. Bruce, N W: «The distribution of blood flow to the reproductive organs of rats near term», *J. Reprod. Fert.*, 46: 359-362, 1976.
 25. Burd, L I; Jones, M D, jr.; Simmons, M A; Makowski, E L; Meschia, G, y Battaglia, F C: «Placental production and foetal utilization of lactate and pyruvate», *Nature*, 254: 710-711, 1975.
 26. Carroll, M J: «The influence of perfusion *in situ* on lactate and pyruvate levels in guinea pig placenta», *Placenta*, 2: 271-274, 1981.
 27. Carroll, M J, y Young, M: «The relationship between placental protein synthesis and transfer of amino acids», *Biochem. J.*, 210: 99-105, 1983.
 28. Carson, B S; Philipps, A F; Simmons, M A; Battaglia, F C, y Meschia, G: «Effects of a sustained insulin infusion upon glucose uptake and oxygenation of the ovine fetus», *Pediatr. Res.*, 14: 147-152, 1980.
 29. Cartensen, M; Leichtweiss, H P; Molsen, G, y Schröder, H: «Evidence of a specific transport of D-hexoses across the human term placenta *in vitro*», *Arch. Gynaek.*, 222: 187-196, 1977.
 30. Chaves, J M, y Herrera, E: «In vivo glycerol metabolism in the pregnant rat», *Biol. Neonate*, 37: 172-179, 1980.
 31. Christensen, H N, y Streicher, J A: «Association between rapid growth and elevated concentrations of amino acids in fetal tissues», *J. Biol. Chem.*, 175: 95-100, 1948.
 32. Christensen, H N: En: «Biological transport». Ed. Reading, M A: Benjamin, 1975.
 33. Comline, R S, y Silver, M: «Daily changes in foetal and maternal blood of conscious pregnant ewes, with catheters in umbilical and uterine vessels», *J. Physiol.*, 209: 567-586, 1970.
 34. Comline, R S, y Silver, M: «Some aspects of foetal and utero-placental metabolism in cows with indwelling umbilical and uterine vascular catheters», *J. Physiol.*, 260: 571-586, 1976.
 35. Comline, R S; Fowden, A L, y Silver, M: «Carbohydrate metabolism in the fetal pig during late

- gestation», *Quart. J. Exp. Physiol.*, 64: 277-289, 1979.
36. Crandell, S S., Palma, P A, y Morriss, F H: «Effect of maternal serum insulin on umbilical extraction of glucose and lactate in fed and fasted sheep», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142: 219-224, 1982.
 37. Dancis, J; Money, W L; Springer, D, y Lewitz, M: «Transport of amino acids by placenta», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 101: 820-829, 1968.
 38. Dancis, J: «The transfer of free fatty acids across human placenta». En: «Early diabetes in early life». Eds.: Camerini-Dávalos, R A, y Cole, H S. Acad. Press., New York, 233-236, 1975.
 39. Dancis, J, y Schneider, H: «Physiology of the placenta». En: «Human growth». Vol. 1, Eds.: Falkner, F, y Tanner, J M. Plenum Publishing Corp., 355, 1978.
 40. Dancis, J; Jansen, V, y Levitz, M: «Placental transfer of steroids: Effect of binding to serum albumin and to placenta», *Am. J. Physiol.*, 238: E208-E213, 1980.
 41. De Wolf, F; De Wolf-Peeters, C; Brosens, I, y Robertson, W B: «The human placental bed: Electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137: 58-70, 1980.
 42. Diamant, Y Z; Mayorek, N; Neuman, S, y Shafrir, E: «Enzymes of glucose and fatty acid metabolism in early and term human placenta», *J. Obstet. Gynecol.*, 121: 58-61, 1975.
 43. Diamant, Y Z, y Shafrir, E: «Placental enzymes of glycolysis, gluconeogenesis and lipogenesis in the diabetic rat and in starvation», *Diabetología*, 15: 481-485, 1978.
 44. Diamant, Y Z; Diamant, S, y Freinkel, N: «Lipid deposition and metabolism in rat placenta during gestation», *Placenta*, 1: 319-325, 1980.
 45. Dierks-Ventling, C; Cone, A L, y Wapnir, R A: «Placental transfer of amino acids in the rat. I. Glutamic acid and L-glutamine», *Biol. Neonate*, 17: 361-372, 1971.
 46. Dixon, M; Webb, E; Thorne, C, jr., y Tipton, K K: «Enzyme biosynthesis». En: «Enzymes». Ed. Longman, 593, 1979.
 47. Duncan, S L B: «The partition of uterine blood flow in the pregnant rabbit», *J. Physiol.*, 204: 421-433, 1969.
 48. Eaton, B M; Mann, G E, y Yudilevich, D L: «Kinetics and specificity of glucose transport on the fetal side of the guinea-pig placenta», *J. Physiol.*, 301: 87-88P, 1979.
 49. Eaton, B M, y Yudilevich, D L: «Uptake and asymmetric efflux of amino acids at maternal and fetal sides of placenta», *Am. J. Physiol.*, 241: C106-C112, 1981.
 50. Eaton, B M; Mann, G E, y Yudilevich, D L: «Transport kinetics of short-chain and long-chain neutral amino acids at the maternal side of the trophoblast in the dually-perfused guinea-pig placenta», *J. Physiol.*, 319: 42-43P, 1981.
 51. Eaton, B M; Mann, G E, y Yudilevich, D L: «Transport specificity for neutral and basic amino acids at maternal and fetal interfaces of the guinea-pig placenta», *J. Physiol.*, 328: 245-258, 1982.
 52. Edson, J L; Hudson, D G, y Hull, D: «Evidence for increased fatty acid transfer across the placenta during a maternal fast in rabbits», *Biol. Neonate*, 27: 50-55, 1975.
 53. Edwards, E M; Rattenbury, J M; Varnam, G C E; Dhand, V K; Jeacock, M K, y Shepherd, D A L: «Enzyme activities in the sheep placenta during the last three months of pregnancy», *Biochim. Biophys. Acta*, 497: 133-143, 1977.
 54. Elphick, M C, y Hull, D: «The transfer of free fatty acids across the rabbit placenta», *J. Physiol.*, 264: 751-766, 1977.
 55. Elphick, M C; Edson, J L, y Hull, D: «Effect of maternal glucose infusions on fatty acid transport across the placenta in rabbits», *Biol. Neonate*, 34: 231-237, 1978.
 56. Enders, A C: «A comparative study of the fine structure of the trophoblast in several hemochorial placenta», *Am. J. Anat.*, 116: 29-68, 1965.
 57. Enders, R H; Judd, R M, Donohue, T M y Smith, C H: «Placental amino acid uptake. III. Transport systems for neutral amino acids», *Am. J. Physiol.*, 230: 706-710, 1976.
 58. Fain, J N, y Scow, R O: «Fatty acids synthesis in

- vivo in maternal and fetal tissues in the rat», *Am. J. Physiol.*, 210: 19-25, 1966.
59. Fisher, S E; Atkinson, M; Van Thiel, D H; Rosenblum, E; David, R, y Holzman, I: «Selective fetal malnutrition: The effect of ethanol and acetaldehyde upon *in vitro* uptake of alpha amino isobutyric acid by human placenta», *Life Sci.*, 29: 1283-1288, 1981.
 60. Folkart, G R; Dancis, J, y Money, W L: «Transfer of carbohydrates across guinea-pig placenta», *J. Obstet. Gynecol.*, 80: 221-223, 1960.
 61. Forsmann, W G; Metz, J, y Heinrich, D: «Gap junctions in the hemotrichorial placenta of the rat», *J. Ultrastruct. Res.*, 53: 374-381, 1975.
 62. Fox, H: «The correlation between placental structure and transfer function». En: «Placental transfer». Eds.: Chamberlain, G V P, y Wilkinson, A W. Pitman Medical. Ed. London, 15-33, 1979.
 63. Freinkel, N, y Goodner, C, J: «Insulin metabolism and pregnancy», *Arch. Int. Med.*, 109: 235-241, 1962.
 64. Gasca, C: «Parámetros metabólicos durante la fase perinatal en la rata». Tesina de licenciatura. Madrid, 1980.
 65. Gaull, G E; Sturman, J A, y Raiha, N C R: «Development of mammalian sulphur metabolism: Absence of cystathionase in human fetal tissues», *Pediatr. Res.*, 6: 538-547, 1972.
 66. Gilbert, M: «Origin and metabolic fate of plasma glycerol in the rat and rabbit fetus», *Pediatr. Res.*, 11: 95-99, 1977.
 67. Girard, J; Ferre, P; Gilbert, M; Kervran, A; Assan, R, y Marliss, E: «Fetal metabolic response to maternal fasting in the rat», *Am. J. Physiol.*, 232: E456-E463, 1977.
 68. Goldstein, J L, y Brown, M S: «The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis», *Ann. Rev. Biochem.*, 46: 897-930, 1977.
 69. Grosser, O: En: «Fruhentwicklung, eihautbildung und placentation des menschen und der sagetiere». Ed.: Bergman, J F. Munchen, 1927.
 70. Hagerman, D D: «Metabolism of tissues from pregnant diabetes rat *in vitro*», *Endocrinology*, 70: 88-99, 1962.
 71. Hayashi, S; Sanada, K; Sagawa, N; Yamada, N, y Kido, K: «Umbilical vein-artery differences of plasma amino acids in the last trimester of human pregnancy», *Biol. Neonate*, 34: 11-18, 1978.
 72. Hayes, K C; Stephan, Z F, y Sturman, J A: «Growth depression in taurine-depleted infant monkeys», *J. Nutr.*, 110: 2058-2064, 1980.
 73. Hayter, C J; Hutchinson, E A; Karvonen, M J, y Young, M: «Placental transfer of alfa-amino isobutyric acid in the unanaesthetized guinea-pig», *J. Physiol.*, 175: 11-13P, 1964.
 74. Hill, P M M, y Young, M: «Net placental transfer of free amino acids against varying concentrations», *J. Physiol.*, 235: 409-422, 1973.
 75. Hill, E P, y Longo, L D: «Dynamics of maternal-fetal nutrient transfer», *Federation Proc.*, 39: 239-244, 1980.
 76. Hodgson, J C; Mellord, D J, y Field, A C: «Rates of glucose production and utilization by the fetus in chronically catheterized sheep», *Biochem. J.*, 186: 739-747, 1980.
 77. Hodgson, J C; Mellord, D J, y Field, A C: «Fetal and maternal rates of glucose production and utilization in chronically catheterized ditocous ewes», *Biochem. J.*, 196: 179-186, 1981.
 78. Holzman, I R; Philipps, A F, y Battaglia, F C: «Glucose metabolism lactate and ammonia production by the human placenta *in vitro*», *Pediatr. Res.*, 13: 117-120, 1979.
 79. Hummel, L; Schirrmeister, W; Zimmermann, T, y Wagner, H: «Quantitative studies on the metabolism of placental triglycerides and phospholipids in the rat», *Acta Biol. Med. Germ.*, 32: 311-314, 1974.
 80. Hummel, L; Schirrmeister, W, y Wagner, H: «Quantitative evaluation of the maternal-fetal transfer of free fatty acids in the rat», *Biol. Neonate*, 26: 263-267, 1975.
 81. Hummel, L; Schwartz, A; Schirrmeister, W, y Wagner, H: «Maternal plasma triglycerides as a source of fetal fatty acids», *Acta Biol. Med. Germ.*, 35: 1635-1641, 1976.
 82. James, E; Meschia, G, y Battaglia, F C: «A-V differences of free fatty acids and glycerol in the ovine

- umbilical circulation», *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 138: 823-826, 1971.
83. Johnson, L W, y Smith, C H: «Transport of monosaccharids through microvilli plasmalemm of human placenta», *Am. J. Physiol.*, 238: C160-C168, 1980.
 84. Jones, C J P, y Fox, H: «An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal pre-eclampsia», *Placenta*, 1: 61-76, 1980.
 85. Kastendieck, E; Kunzel, W, y Kurz, C S: «Placental clearance of lactate and bicarbonate in sheep», *Gynecol. Obstet. Invest.*, 10: 9-22, 1979.
 86. Kaufmann, P: «Electron microscopy of the guinea-pig placental membranes», *Placenta* (suppl. 2), 3-10, 1981.
 87. Kihlstrom, I, y Kihlstrom, J E: «An improved technique for perfusion of the guinea-pig placenta *in situ* giving viable conditions demonstrated by placental transport of amino acids (L- and D-alanine)», *Biol. Neonate*, 39: 150-159, 1981.
 88. King, B F, y Hastings, II, R A: «The comparative fine structure of the interhemal membrane of chorioallantoic placenta from six genera of myomorph rodents», *Am. J. Anat.*, 149: 165-180, 1977.
 89. King, B F; Enders, A C, y Wimsatt, W A: «The annular hematoma of the shrew yolk-sac placenta», *Am. J. Anat.*, 152: 45-57, 1978.
 90. Koren, Z, y Shafrir, E: «Placental transfer of free fatty acids in the pregnant rat», *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 116: 411-414, 1964.
 91. Lasunción, M A; Testar, X; Palacín, M; Chieri, R, y Herrera, E: «Method for the study of metabolite transfer from rat mother to fetus», *Biol. Neonate*, 44: 85-92, 1983.
 92. Leitchweiss, H P, y Schröder, H: «Dual perfusion of the isolated guinea-pig placenta», *Placenta* (suppl. 2), 119-128, 1981.
 93. Lemons, J A; Adcock, III, E W; Jones, M D, jr.; Naughton, M A; Meschia, G, y Battaglia, F C: «Umbilical uptake of amino acids in the unstressed fetal lamb», *J. Clin. Invest.*, 58: 1428-1434, 1976.
 94. Loeser, A: «Atmung und garung der uber lebenden placenta des menschen swye derun beeinflussung dursh hormone rebst dem milchsaurestoffwechsel der lebenden placenta un trachtigen tiere», *Arch. Gynaekol.*, 148: 118-148, 1932.
 95. Maltier, J P: «Effects de l'adrenaline sur l'appareil circulatoire du fetus de rat de 17 jours», *Arch. Anat. Microscop.*, 61: 153-174, 1972.
 96. Marchut, M: «Steroid metabolism in pregnant hamster». *Endocrinologia Experimentalis*, 14: 121-135, 1980.
 97. Martín de Julián, P, y Yudilevich, D L: «A Theory for the quantification of transcapillary exchange by tracer dilution curves », *Am. J. Physiol.*, 207: 162-168, 1964.
 98. Meier, P R; Peterson, R G; Bonds, D R; Meschia, G, y Battaglia, F C: «Rates of protein synthesis and turnover in fetal life», *Am. J. Physiol.*, 240: E320-E324, 1981.
 99. Meier, P R; Teng, C; Battaglia, F C, y Meschia, G: «The rate of amino acid nitrogen and total nitrogen accumulation in the fetal lamb», *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 167: 463-468, 1981.
 100. Meschia, G; Cotter, J R; Breathnach, C S, y Barron, D H: «The hemoglobin, oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion concentrations in the umbilical bloods of sheep and goats as sampled via indwelling plastic catheters», *Quart. J. Expt. Physiol.*, 50: 185-195, 1965.
 101. Meschia, G; Battaglia, F C, y Bruns, P D: «Theoretical and experimental study of transplacental diffusion», *J. Appl. Physiol.*, 22: 1171-1178, 1967.
 102. Meschia, G; Battaglia, F C; Hay, W, y Sparks, J W: «Utilization of substrates by the ovine placenta *in vivo*», *Federation Proc.*, 39: 245-249, 1980.
 103. Metz, J; Heinrich, D, y Forsmanu, W G: «Gap junctions in hemodichorial and hemotrichorial placenta», *Cell. Tiss. Res.*, 171: 305-315, 1976.
 104. Metz, J; Aoki, A, y Forsmann, W G: «Studies on the ultrastructure of the hemotrichorial placenta», *Cell. Tiss. Res.*, 192: 391-407, 1978.
 105. Miller, D S, y Holliday, C W: «HgCl₂ inhibition of L-leucine transport in hamster placental slices», *Environmental Res.*, 28: 32-38, 1982.
 106. Moll, W; Girard, H, y Gros, G: «Facilitated diffusion of lactic acid in the guinea-pig placenta». *Pflügers Archiv.*, 385: 229-238, 1980.

107. Morriss, F H, jr.; Boyd, R D H; Makowsky, E L; Meschia, G, y Battaglia, F C: «Umbilical V-A differences of acetoacetate and B-hydroxybutyrate in fed and starved ewes», *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 145: 879-883, 1974.
108. Morriss, F H, jr.; Makowski, E L; Meschia, G, y Battaglia, F. C: «The glucose oxygen quotient of the term human fetus», *Biol. Neonate*, 25: 44-52, 1975.
109. Morriss, F H, jr.; Adcock, III, E W; Paxson, C H L, y Greeley, W J: «Uterine uptake of aminoacids throughout gestation in the unstressed ewe», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135: 601-608, 1979.
110. Morris, F H, jr.: «Placental factors conditioning fetal nutrition and growth», *Am. J. Clin. Nutrition*, 34: 760-768, 1981.
111. Nesbitt, R E L; Rice P H A, y Rourke, J E: «*In vitro* perfusion studies of the human placenta», *Gynec. Invest.*, 4: 243-253, 1973.
112. Noble, R C; Shand, J H, y Bell, A W: «Fetal to maternal transfer of palmitic and linoleic acids across the sheep placenta», *Biol. Neonate*, 36: 113-118, 1979.
113. Noble, R C, y Shand, J H: «The placenta: its role in the relationship between the lipids of mother and fetus», *IRCS Med. Sci.*, 9: 174-177, 1981.
114. Norman, N A, y Bruce, N W: «Fetal and placental weight relationships in the albino rat near term», *Teratology*, 19: 245-250, 1979.
115. Page, E W: «Physiology and biochemistry of the placenta». En: «Obstetrics». 13 Edición. Ed. Greenhill, J P · Saunder, Co. Philadelphia, 137-146, 1965.
116. Page, M A, y Williamson, D H: «Enzymes of ketone body utilization in human brain», *Lancet*, 11: 66-68, 1971.
117. Panigel, M, y Metcalfe, J: «Evaluation of placental perfusion techniques: Overview», *Placenta* (suppl. 2), 151, 1981.
118. Palacín, M: «Transferencia placentaria y utilización de metabolitos en la rata. Efecto del ayuno». Tesis doctoral. Alcalá de Henares, 1983.
119. Palacín, M; Lasunción, M A, y Herrera, E: «Transfer from mother to fetus of L-alanine and glycerol in fed and 48h-starved pregnant rats», *Biochem. Soc. Transac.*, 11: 731-732, 1983.
120. Patel, M S; Johnson, C A; Rajan, R, y Owen, O E: «The metabolism of ketone bodies in developing human brain: Development of ketone-body utilizing enzymes and ketone bodies as precursors for lipid synthesis», *J. Neurochem.*, 25: 905-908, 1975.
121. Paxson, C H L; Morriss, F H, y Adcock, III, E W: «Effect of uterine artery insulin infusions on umbilical glucose uptake in sheep», *Pediatr. Res.*, 12: 864-867, 1978.
122. Peeters, L L H; Sparks, J W; Grutters, G; Girard, J, y Battaglia, F C: «Uteroplacental blood flow during pregnancy in chronically catheterized guinea-pigs», *Pediatr. Res.*, 16: 716-720, 1982.
123. Philipps, A F; Holzman, I R; Teng, C, y Battaglia, F C: «Tissue concentrations of free amino acids in term human placentae», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 131: 881-887, 1978.
124. Pijnenborg, R; Dixon, G; Robertson, W B, y Brossens, I: «Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy», *Placenta*, 1: 3-20, 1980.
125. Pijnenborg, R; Robertson, W B; Brossens, I, y Dixon, G: «Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals», *Placenta*, 2: 71-92, 1981.
126. Pintado, E: «Metabolismo energético de la rata gestante y de sus fetos. Respuesta al ayuno», Tesis doctoral. Sevilla, 1979.
127. Popjak, G: «The origin of fetal lipids», *Cold. Spring. Harbor. Symp Quant. Biol.*, 19: 200-208, 1954.
128. Posner, B I: «Insulin receptors in human and animal placental tissue», *Diabetes*, 23: 209-217, 1974.
129. Power, G G; Steven Dale, P, y Nelson, P S: «Distribution of maternal and fetal blood flow within cotyledons of the sheep placenta», *Am. J. Physiol.*, 241: H486-H496, 1981.
130. Prasad, M R N; Mossman, H W, y Scott, G L: «Morphogenesis of the fetal membranes of an american mole: *Scalopus aquaticus*», *Am. J. Anat.*, 155: 31-68, 1979.

131. Prior, R L: «Glucose and lactate metabolism *in vivo* in ovine fetus», *Am. J. Physiol.*, 239: E208-E214, 1980.
132. Pueschel, S M; Boylan, J M; Jackson, B T, y Piascecki, G J: «A study of placental transfer mechanisms in nonhuman primates using (¹⁴C)-phenylalanine», *Obstet. Gynecol.*, 59: 182-188, 1982.
133. Rabain, F, y Picon, L: «Effect of insulin on the materno-fetal transfer of glucose in the rat», *Horm. Metab. Res.*, 6: 376-380, 1974.
134. Ramsey, E M, y Donner, M W: En: «Placental vasculature and circulation». Ed.: W B, Saunder, Co.; 1.^a Edición. London, 1980.
135. Remesar, X; Arola, L L; Palou, A, y Alemany, M: «Activities of enzymes involved in aminoacid metabolism in developing rat placenta», *Eur. J. Biochem.*, 110: 289-293, 1980.
136. Rice, P A; Rourke, J E, y Nesbitt, R E L: «*In vitro* perfusion studies of the human placenta. VI Evidence against active glucose transport», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 133: 649-655, 1979.
137. Rosso, P: «Changes in the transfer of nutrients across the placenta during normal gestation in the rat», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 122: 761-766, 1975.
138. Rosso, P: «Placental transfer of alfa-amino isobutyric acid and glucose near term and in progesterone induced prolonged gestation in the rat», *Biol. Neonate*, 30: 163-168, 1976.
139. Rosso, P: «Maternal fetal exchange during protein malnutrition in the rat, placental transfer of glucose and a nonmetabolizable glucose analog», *J. Nutr.*, 107: 2006-2010, 1977.
140. Rosso, P: «Maternal fetal exchange during protein malnutrition in the rat, placental transfer of alfa-amino isobutyric acid», *J. Nutrition*, 107: 2002-2005, 1977.
141. Rosso, P, y Kava, R: «Effects of food restriction on cardiac output and blood flow to the uterus and placenta in the pregnant rat», *J. Nutr.*, 110: 2350-2354, 1980.
142. Roux, J F; Yoshioka, T, y Myers, R E: «Conversion of palmitate to respiratory carbon dioxide by fetal tissue of man and monkey», *Nature*, 227: 963, 1970.
143. Ruzicki, S M; Kelley, L K, y Smith, C H: «Placental amino acid uptake. IV. Transport by microvillous membrane Vesicles», *Am. J. Physiol.*, 234: C27-C35, 1978.
144. Sabata, V; Wolf, H, y Lausmann, S: «The role of free acids, glycerol, ketone bodies and glucose in the energy metabolism of the mother and fetus during delivery», *Biol. Neonatorum*, 13: 7-17, 1968.
145. Saintogne, J, y Rosso, P: «Placental blood flow and transfer of nutrient analogs in large average and small guinea-pig littermates», *Pediatr. Res.*, 15: 152-156, 1981.
146. Sakurai, T, Tagaki, H, y Hosoya, N: «Metabolic pathways of glucose in human placenta: Changes with gestation and with added 17-estradiol», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105: 1044-1054, 1969.
147. Schlepfforst, E, Kelley, L K, y Smith, C H: «Placental amino acid uptake», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137: 499-504, 1980.
148. Schmidt-Nielsen, K: En: «Fisiología animal». Ed. Omega. Barcelona, 1976.
149. Schneider, H; Mohlen, K H, y Dancis, J: «Transfer of amino acid across the *in vitro* perfused human placenta», *Pediatr. Res.*, 13: 236-240, 1979.
150. Schneider, H; Challier, J C, y Dancis, J: «Transfer and metabolism of glucose and lactate in the human placenta studied by a perfusion system *in vitro*», *Placenta* (suppl. 2), 129-138, 1981.
151. Scow, R O; Chernick, S S, y Brinley, M S: «Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat», *Am. J. Physiol.*, 206: 792-796, 1964.
152. Secombe, D W; Harding, P G R, y Possmayer, F: «Fetal utilization of maternally derived ketone bodies for lipogenesis in the rat», *Biochim. Biophys Acta*, 438: 402-416, 1977.
153. Seeds, A E; Leung, L S; Stys, J J; Clark, K E, y Russell, P T: «Comparison of human and sheep chorion laeve permeability to glucose, beta-hydroxybutyrate and glycerol», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138: 604-608, 1980.
154. Sepúlveda, F V, y Robinson, J W L: «Harmaline, a potent inhibitor of sodium-dependent transport», *Biochim. Biophys Acta*, 373: 527-531, 1974.
155. Shambaugh, G E; Mrozak, S C, y Freinkel, N: «Fetal fuels I. Utilization of ketones by isolated

- tissues at various stages of maturation and maternal nutrition during development during late gestation», *Metabolism*, 26: 623-635, 1977.
156. Shambaugh, G E; Koehler, R A, y Freinkel, N: «Fetal fuels II. Contribution of selected carbon fuels to oxidative metabolism in rat conceptus», *Am. J. Physiol.*, 233: E457-E461, 1977.
 157. Shambaugh, G E; Koehler, R A, y Yokoo, H: «Fetal fuels III. Ketone utilization by fetal hepatocyte», *Am. J. Physiol.*, 235: E330-E337, 1978.
 158. Shambaugh, G E, y Koehler, R A: «Fetal fuels VI. Metabolism of A-ketoisocaproic acid in fetal rat brain», *Metabolism*, 32: 421-427, 1983.
 159. Shelley, H J: «Transfer of carbohydrates». En: «Placental transfer». Eds.: Chamberlain, G V P, y Wilkinson, A W. Pitman Medical. London, 118-141, 1979.
 160. Simmons, M A; Jones, M, D; Battaglia, F C, y Meschia, G: «Insulin effect on fetal glucose utilization», *Pediatr. Res.*, 12: 90-92, 1978.
 161. Simmons, M A; Battaglia, F C, y Meschia, G: «Placental transfer of glucose», *J. Develop. Physiol.*, 1: 227-243, 1979.
 162. Simpson, E R, y Mac Donald, S: «Endocrine physiology of the placenta», *Ann. Rev. Physiol.*, 43: 163-188, 1981.
 163. Smith, C H; Adcock, E W; Teasdale, F; Meschia, G, y Battaglia, F C: «Placental amino acid uptake: tissue preparation, kinetics, and preincubation effect», *Am. J. Physiol.*, 224: 558-564, 1973.
 164. Smith, C H, y Depper, R: «Placental amino acid uptake. II. Tissue preincubation, fluid distribution and mechanisms of regulation», *Pediatr. Res.*, 8: 697-703, 1974.
 165. Smith, C H: «Incubation techniques and investigation of placental transport mechanisms *in vitro*», *Placenta* (suppl. 2), 163-176, 1981.
 166. Snell, K, y Walker, D G: «Glucose metabolism in the newborn rat», *Biochem. J.*, 132: 739-752, 1973.
 167. Sparks, J W; Hay, W W; Bonds, D; Meschia, G, y Battaglia, F C: «Simultaneous measurements of lactate turnover rate and umbilical lactate uptake in the fetal lamb», *J. Clin. Invest.*, 70: 179-192, 1982.
 168. Sparks, J W; Hay, W W; Meschia, G, y Battaglia, F C: «Simultaneously measured lactate utilization rate (LUR) and lactate umbilical uptake (LUU) in the fetal lamb», *Pediatr. Res. Congress*, 16/4, abst. 235, 1982.
 169. Stacey, T E; Weedon, A P; Haworth, C; Ward R H T, y Boyd, R D H: «Fetomaternal transfer of glucose analogues by sheep placenta», *Am. J. Physiol.*, 234: E32-E37, 1978.
 170. Steel, R B; Mosley, J D, y Smith, C H: «Insulin and placenta: Degradation and stabilization, binding to microvillous membrane receptors, and amino acid uptake», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135: 522-529, 1979.
 171. Steel, R B; Smith, C H, y Kelley, L K: «Placental amino acid uptake. VI. Regulation by intracellular substrate», *Am. J. Physiol.*, 243: C46-C51, 1982.
 172. Stegeman, J H J, y Treffers, P E: «Histological appearances of the human placenta observed by electron microscopy after hypertonic saline abortion», *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 59: 43-53, 1980.
 173. Stegink, L D; Reynolds, W A; Pitkin, R M, y Cruikshank, D P: «Placental transfer of taurine in the rhesus monkey», *Am. J. Clin. Nutr.*, 34: 2685-2692, 1981.
 174. Steven, D H, y Samuel, C A: «The anatomy of placental transfer». En: «Placental transfer». Eds.: Chamberlain, G V P, y Wilkinson, A W. Pitman Medical. London, 1-14, 1979.
 175. Steven, D H; Burton, C J; Sumar, J, y Nathanielsz: «Ultrastructural observation on the placenta of the alpaca», *Placenta*, 1: 21-32, 1980.
 176. Steven, D H; Burton, G J, y Samuel, C A: «Histology and electron microscopy of sheep placental membranes», *Placenta* (suppl. 2), 11-34, 1981.
 177. Stulc, J: «Perfusion of the placenta *in situ*», *Placenta* (suppl. 2), 111-118, 1981.
 178. Szabo, A J; Grimaldi, R D, y Jung, W F: «Palmitate transport across perfused human placenta», *Metabolism*, 18: 406-415, 1969.
 179. Szabo, A R, y Grimaldi, R D: «The effect of insulin on glucose metabolism of the incubated hu-

- man placenta», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 106: 75-80, 1970.
180. Testar, X: «Perfusio *in vivo* d'uter de rata: estudi del transport placentari de glucosa i efecte de la insulina». Tesina de licenciatura. Barcelona, 1980.
 181. Thaler, M M: «Effects of starvation on normal development of beta-hydroxybutyrate dehydrogenase activity in fetal and newborn rat brain», *Nature New Biology*, 236: 140-141, 1972.
 182. Tsoulos, N G; Colwil, J R; Battaglia, F C; Makowski, E L, y Meschia, G: «Comparison of glucose, fructose, and O₂ uptakes by fetuses of fed and starved ewes», *Am. J. Physiol.*, 221: 234-237, 1971.
 183. Vileisis, R A, y Oh, W: «Effect of increased substrate availability on fatty acid synthesis in the growth retarded fetus», *Metabolism*, 32: 90-94, 1983.
 184. Villee, C A: «The metabolism of human placenta *in vitro*», *J. Biol. Chem.*, 205: 113-123, 1953.
 185. Whitsett, J A; Johnson, C L, y Hawkins, K: «Differences in localization of insulin receptors and adenylate cyclase in the human placenta», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 133: 204-207, 1979.
 186. Whitsett, J A: «Specialization in plasma membranes of the human placenta», *J. Pediatrics*, 96: 600-604, 1980.
 187. Widdas, W F: «Inability of diffusion to account for placental glucose transfer in the sheep and consideration of the kinetics of a possible carrier transfer», *J. Physiol.*, 118: 23-39, 1952.
 188. Wilkening, R B; Anderson, S; Martensson, L, y Meschia, G: «Placental transfer as a function of uterine blood flow». *Am. J. Physiol.*, 242: H429-H436, 1982.
 189. Williams, K E; Kiddson, E M; Beck, F, y Lloyd, J B: «Quantitative studies of pinocytosis. II. Kinetics of protein uptake and digestion by rat yolk sac cultured *in vitro*», *J. Cell. Biol.*, 64: 123-134, 1975.
 190. Williamson, D H: «Ketone body metabolism and the fetus». En: «Fetal growth retardation». Eds.: Van Assche, Robertson, y Renaer. 29-34, 1981.
 191. Windle, W F: «Placenta». En: «Fisiología del feto». Ed. Pediátrica. 15-28, 1974.
 192. Wooding, F B P; Flint, A P F; Heap, R B, y Hobbs, T: «Autoradiographic evidence for migration and fusion of cells in the sheep placenta: Resolution of a problem in placental classification», *Cell. Biol. Internat. Rep.*, 5: 821-827, 1981.
 193. Yamaguchi, R; Matsuda, T, y Aizawa, T: «Amino acid uptake in normal and small-for-date placenta, with special references to activity of transport ATPase in placental slices and isolated trophoblastic membrane», *Tohoku J. Exp. Med.*, 125: 367-376, 1978.
 194. Young, M, y McFadyen, I R: «Placental transfer and fetal uptake of amino acids in pregnant ewe», *J. Perinat. Med.*, 1: 174-182, 1973.
 195. Young, M: «Placental transfer of glucose and amino acids». En: «Early diabetes in early life». Eds.: Camerini-Davalos, R A, y Cole, H S. Acad. Press, New York. 237-242, 1975.
 196. Young, M: «Transfer of amino acids». En: «Placental transfer». Eds.: Chamberlain, G V P, y Wilkinson, A W. Pitman Medical. London. 142-158, 1979.
 197. Young, M; Horn, J, y Noakes, D L: «Protein turnover rate in fetal organs: the influence of insulin». En: «Nutrition and metabolism of the fetus and infant». Ed. Edvisser, H K A. Martinus Nijhoff Publishers. The Hague. 19-27, 1979.
 198. Young, M: «Placental amino acid transfer and metabolism», *Placenta* (suppl. 2), 177-184, 1981.
 199. Yudilevich, D L; Eaton, B M; Short, A H, y Leichtweiss, H P: «Glucose carriers at maternal and fetal sides of the trophoblast in guinea-pig placenta», *Am. J. Physiol.*, 237: C205-C212, 1979.
 200. Yudilevich, D L, y Eaton, B M: «Amino acid carriers at maternal and fetal surfaces of placenta by single circulation paired-tracer dilution. Kinetics of phenylalanine transport», *Biochim. Biophys. Acta*, 596: 315-319, 1980.
 201. Yudilevich, D L; Eaton, B M, y Mann, G E: «Carriers and receptors at the maternal and fetal sides of the placenta studied by a single-circulation paired-tracer dilution technique», *Placenta* (suppl. 2), 139-150, 1981.

202. Zimmermann, T; Hummel, L; Pielka, E; Zimmermann, A, y Wagner, H: «Studies on the para-placental free fatty acid transport in rat», *Acta Biol. Med. Germ.*, 37: 245-248, 1978.
203. Zimmermann, T; Hummel, L; Moller, U, y Kinzl, V: «Oxidation and synthesis of fatty acids in human and rat placental and fetal tissues», *Biol. Neonate*, 36: 109-112, 1979.
204. Zorzano, A: «Efecto de anestésicos, el ayuno y la preñez sobre la utilización de sustratos gluconeogénicos en la rata». Tesis doctoral. Barcelona, 1982.