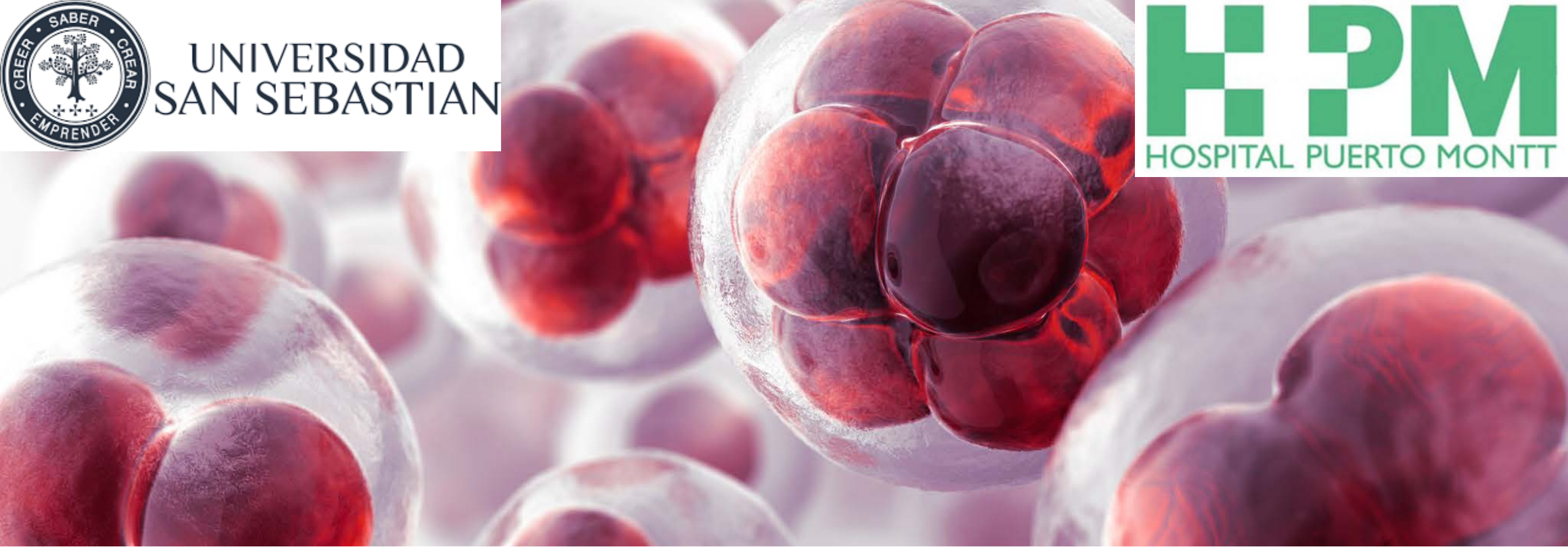




UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



ORIGEN PLACENTARIO DE ENFERMEDADES NEONATALES

- CONSTANZA HERRERA TORRES
- RESIDENTE PEDIATRÍA II AÑO 2021
- ROTACIÓN NEONATOLOGÍA
- VIERNES 12 DE MARZO 2021

INTRODUCCIÓN

La placenta es la fuente más confiable de información precisa sobre el medio ambiente intrauterino y de la salud de madre y feto.

La patología que se desarrolla en la placenta, y las adaptaciones a las que se somete para mitigar esta patología, pueden influir en la vida posterior en la salud de la madre y el RN.

Examen histopatológico : oportunidad de explorar y comprender medio ambiente intrauterino

Proporciona un registro de eventos que pueden estar asociados con outcomes adversos del embarazo.

Varias lesiones placentarias se han descrito en asociación con diversas morbilidades neonatales.

REVIEW ARTICLE

Placental origins of neonatal diseases: toward a precision medicine approach

Imran N. Mir¹, Rachel Leon¹ and Lina F. Chalak¹

Resumir la evidencia de la asociación de patologías placentarias con outcomes del neurodesarrollo de RN con morbilidades específicas : encefalopatía neonatal, DBP, cardiopatías congénitas y trastornos del espectro autista

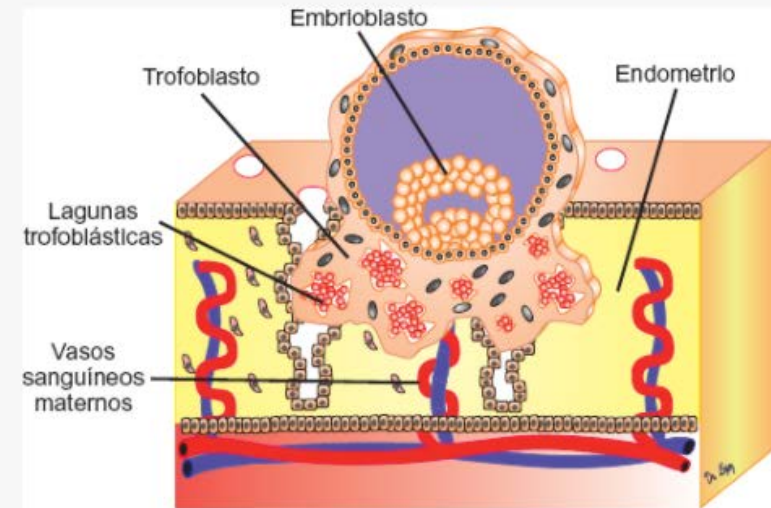
Autores desarrollaron un protocolo específico para determinar cuales placentas deben recibir una evaluación histológica como primer paso para orientar enfoques terapéuticos en RN con diversas patologías.

FISIOLOGÍA PLACENTARIA

- En la formación de la placenta participan el tejido fetal y el tejido materno.
- **Feto** → formación de las vellosidades coriales
- **Madre** → decidua basal.
- La placenta comienza su formación desde el momento que el trofoblasto hace contacto con el endometrio
- El trofoblasto lo invade y prolifera en su interior destruyendo el tejido y formándose lagunas trofoblásticas

FIGURA 11-1.

Esquema que representa la invasión del endometrio por el trofoblasto y la formación de las lagunas trofoblásticas.



Fuente: Norberto López Serna: *Biología del desarrollo. Cuaderno de trabajo*, www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

VELLOSIDADES PRIMARIAS

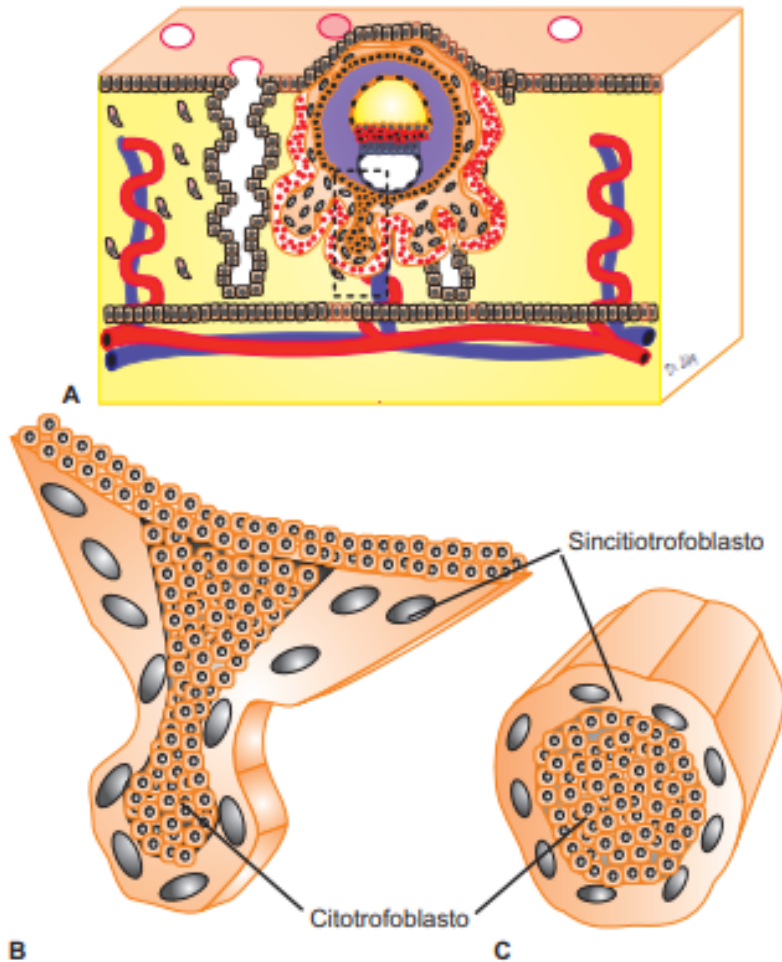


Figura 11-2. A) Esquema que representa la formación de las vellosidades primarias. El recuadro punteado indica el lugar de donde se dibujó el esquema B), que corresponde a un corte longitudinal de la vellosidad. C) Esquema transversal de la vellosidad.

- Durante la implantación, el trofoblasto se diferencia en dos tipos celulares
- **Internamente** → citotrofoblasto, células poliédricas con límites bien definidos y muy activas mitóticamente.
- **Externamente** → sincitiotrofoblasto, tejido multinucleado que carece de límites celulares.
- En la periferia, el trofoblasto en diferenciación forma proyecciones (vellosidades primarias) → constituidas por ambos tipos celulares

VELLOSIDADES SECUNDARIAS

- Durante la formación de las vellosidades primarias las lagunas trofoblásticas confluyen y se expanden para formar el espacio intervelloso donde fluye sangre materna
- Este espacio está separado por los tabiques o septos placentarios originados de la decidua basal
- Finales de la 2da semana → mesodermo corial (extraembrionario) invade el centro de las vellosidades para formar las vellosidades secundarias

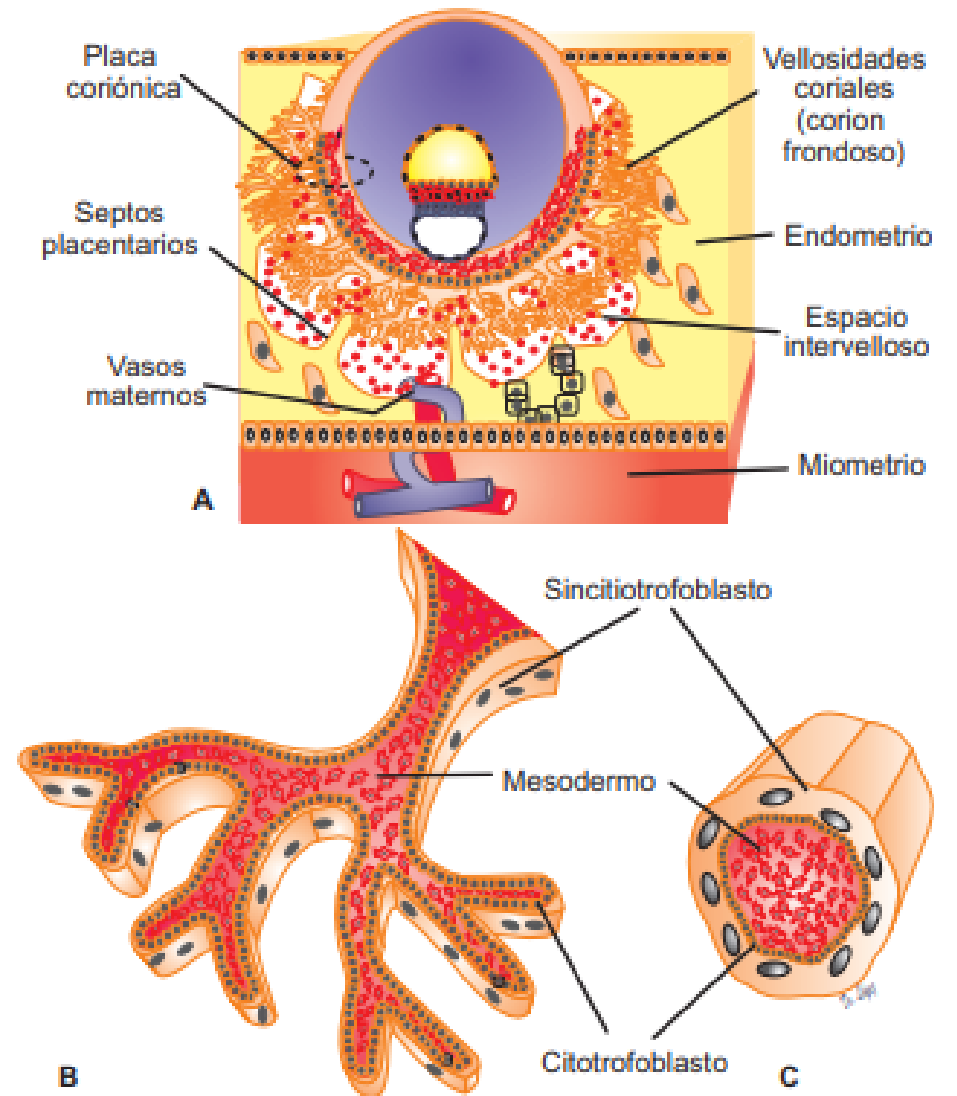


Figura 11-3. A) Imagen que representa la formación del espacio intervelloso. B y C) Esquemas de una vellosidad secundaria, cortes longitudinal y transversal, respectivamente.

VELLOSIDADES Terciarias

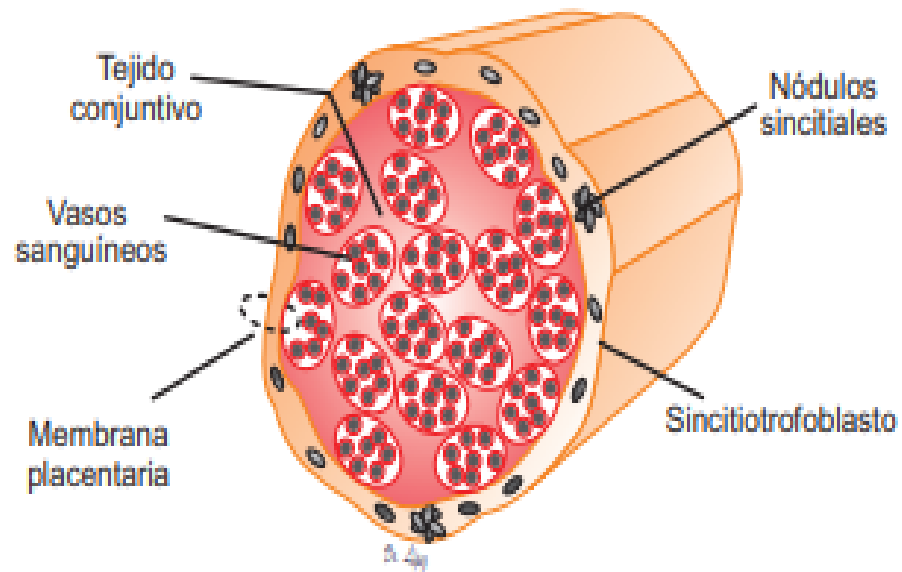


Figura 11-5. Esquema que representa una vellosidad terciaria a término cortada transversalmente.

- **3ra semana** → mesodermo de vellosidades secundarias se diferencia en tejido conjuntivo y forma vasos sanguíneos para constituir las vellosidades terciarias jóvenes.
- **Se establece intercambio materno-fetal** → los nutrientes que provienen de la sangre materna atraviesan las diversas capas de la vellosidad para llegar al feto (sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, t. conjuntivo y endotelio capilar) que conforman la barrera placentaria

BARRERA PLACENTARIA

Función excretora → desechos del feto (CO₂, ácido úrico, urea, creatinina, etc.) se eliminan a través de ella hacia el espacio intervelloso.

Estos desechos se eliminan en la vida posnatal a través de los pulmones o riñones.

Fase tardía del desarrollo fetal → flujo y requerimiento de nutrientes es mayor, por lo que la membrana placentaria se adelgaza y está formada sólo por una capa muy delgada de sincitiotrofoblasto y endotelio del vaso sanguíneo (pierde las células del citotrofoblasto).

Interior de la vellosidad → aumenta el número de vasos sanguíneos, la mayor parte se acercan a la superficie de la vellosidad para captar más nutrientes y eliminar los desechos de manera más eficiente.

Además del intercambio materno-fetal, las vellosidades coriales tienen la función de **fixar la placenta al útero**.

VELLOSIDADES TRONCALES

Emergen de la placa coriónica y se fijan a la decidua basal a través de la cubierta citotrofoblástica

Formada por células del citotrofoblasto que a partir de la base de la vellosidad se expanden y se unen a la decidua basal.

Función principal → fijar la placenta a la decidua basal, por acción de la progesterona.

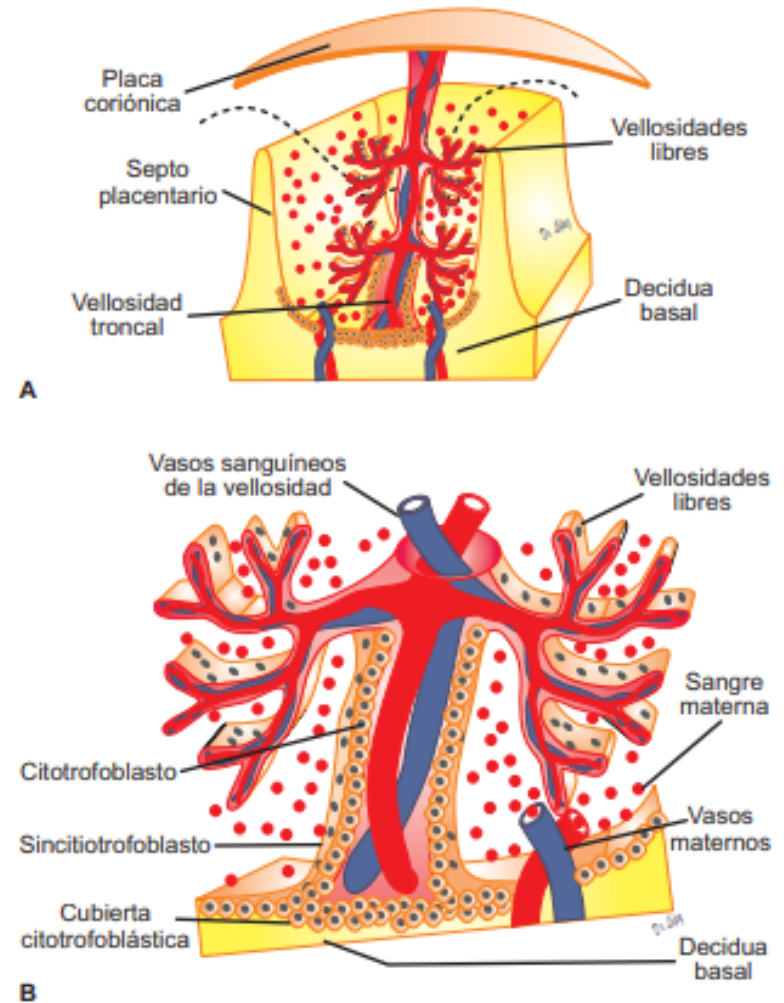


Figura 11-6. A) Esquema que representa la formación de la vellosidad troncal en la lámina coriónica y su inserción en la decidua basal. B) Esquema que muestra la fijación de la vellosidad troncal a través de la cubierta citotrofoblástica.

FISIOLOGÍA PLACENTARIA

La placenta es un órgano único que se encuentra en la interfaz materno-fetal.

Es la única fuente de nutrición y oxígeno para el feto, barrera contra las agresiones teratogénicas y refleja el medioambiente intrauterino.

El examen patológico de la placenta ha sido tradicionalmente un aspecto infrutilizado de la medicina perinatal, a pesar de que la muestra está fácilmente disponible y los costos del examen patológico de rutina son moderados.

La **Red Stillbirth Collaborative Research** demostró la importancia del examen placentario en la investigación de muerte fetal, siendo superior a otro tipo de exámenes.

Examen placentario v/s otros exámenes

1. Análisis patológico placentario 64.6% (IC 95%)
2. Autopsia fetal 42.4% (IC 95%)
3. Pruebas genéticas 11.9% (IC 95%)
4. Pruebas de anticuerpos antifosfolípidos 11.1% (IC 95%)
5. Hemorragia fetal-materna 6.4% (IC 95%)
6. Screening de glucosa 1.6% (IC95%)
7. Parvovirus 0.4% (IC 95%)
8. Sífilis 0.2% (IC 95%)

FISIOLOGÍA PLACENTARIA

El deterioro del funcionamiento de la placenta puede tener implicancias para el RNV.

Sin embargo, el conocimiento entre los pediatras del beneficio de los hallazgos placentarios para el cuidado neonatal es limitado.

La información sobre las lesiones placentarias a menudo puede ser útil para explicar un outcome neonatal anormal y podría tener consecuencias para el tratamiento.

RNT Y CERCANOS AL TÉRMINO

La Encefalopatía neonatal resultante de una encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), es un trastorno fetal debido a hipoxia-asfixia prenatal.

Causa importante de lesión cerebral neonatal. 1-3 por 1.000 partos, responsable del 23% de las muertes neonatales en todo el mundo.

Sobrevivientes → riesgo de desarrollar discapacidades del neurodesarrollo de por vida, tales como PC, deterioro cognitivo, discapacidades auditivas y de visión a nivel cortical.

Posibles factores contribuyentes → edad materna avanzada, tto de fertilidad, RCIU e HTA materna

Complicaciones intraparto → infección materna y eventos centinela (ej; DPPNI, ruptura uterina).

ENCEFALOPATÍA NEONATAL

Intercambio de gases placentario y aporte de nutrientes son vitales para la salud del feto tanto durante el desarrollo fetal como durante el trabajo de parto y el proceso de parto

Por lo tanto → anomalías placentarias pueden conferir susceptibilidad a NE y lesión cerebral por asfixia.

Estudios epidemiológicos → han demostrado que la patología placentaria está asociada con NE, y cuando está presente, duplica el riesgo de NE.

Se han reportado varios hallazgos placentarios en RNT con dg NE → corioamnionitis histológica aguda, anomalías vasculares placentarias o infarto, y vilitis crónica de origen desconocido

ENCEFALOPATÍA NEONATAL

Las lesiones placentarias son frecuentes en EN, lo que sugiere que la EHI clínica, en muchos casos, se asocia con inflamación con o sin infección prenatal y / o vasculopatía trombótica.

Hipotermia terapéutica → se diseñó como una intervención para la asfixia perinatal aguda. Es muy probable que los neonatos con inflamación de la placenta y / o vasculopatía trombótica y NE representen un subgrupo de neonatos vulnerables con menos probabilidades de beneficiarse de la hipotermia.

Fármacos neuroprotectores en investigación → eritropoyetina y la melatonina, tienen fuertes propiedades antiinflamatorias, las que pueden contribuir a su eficacia.

La evidencia de inflamación materna y/o placentaria con o sin infección será importante para determinar su potencial antiinflamatorio y dilucidar un posible mecanismo de su efecto terapéutico.

Modelos animales → nuevos tratamientos, (factores de crecimiento, neuroesteroides y fármacos antiinflamatorios), deben evaluarse en los modelos experimentales actuales de hipoxia y/o isquemia que imitan la EN humana.



DIRECTRICES FUTURAS

Estudios en humanos de hipotermia terapéutica + fármacos neuroprotectores → deberían incluir histología placentaria, marcadores moleculares de infección placentaria y datos de cultivos bacterianos.

Serían útiles para probar la hipótesis de que la inflamación severa de la placenta con respuesta inflamatoria fetal está asociada con la EN

Facilitaría la determinación de inflamación infecciosa v/s no infecciosa como contribuyentes a EN.

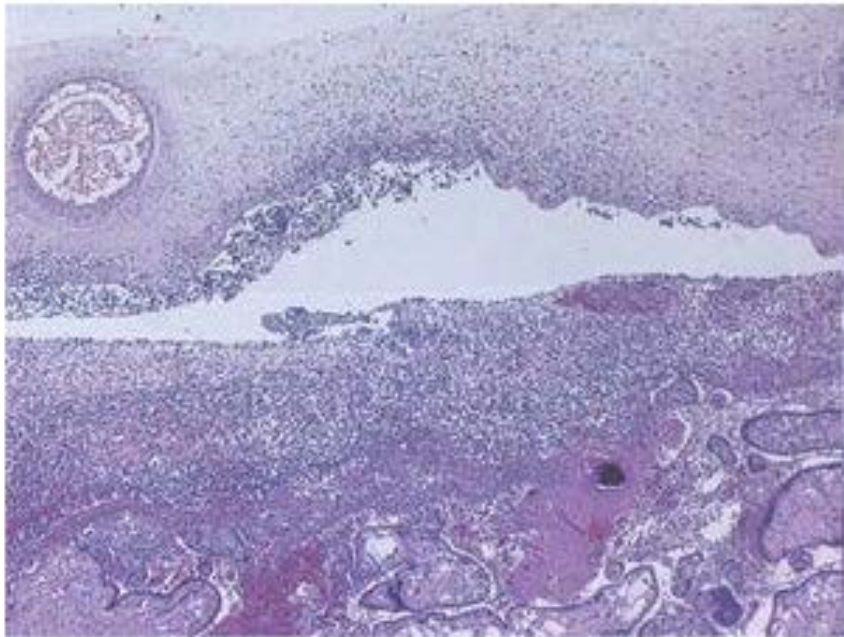
La patología placentaria puede desempeñar un papel clave para determinar qué RN tienen más probabilidades de beneficiarse de la hipotermia.

Lesiones placentarias con evidencia de respuesta inflamatoria fetal (funisitis y vasculitis) están altamente asociadas con EN y pueden proporcionar objetivos o targets para futuros estudios de hipotermia.

El desarrollo de reportes rápidos de patología placentaria en el punto de cuidado será esencial para facilitar la toma de decisiones terapéuticas de manera oportuna



CORIOAMNIONITIS: HISTOLOGÍA AGUDA



Prog Obstet Ginecol. 2008;51(3):178-80

En estudios previos de neonatos con NE, se encontró corioamnionitis aguda con respuesta inflamatoria fetal en casi 1/3 de los casos (n = 93),

Informes posteriores también han asociado corioamnionitis grave con funisitis con NE, especialmente si también había vasculopatía trombótica fetal.

Estudio de 86.274 RN (2015) → 120 casos con acidosis perinatal y NE, cuya gravedad se asoció con corioamnionitis histológica aguda con o sin respuesta inflamatoria fetal.

Owen et al. → resultados similares en un estudio donde se encontró que la corioamnionitis era más prevalente en aquellos RN con que cursaron con EHI v/s sanos

Otros han demostrado que a menudo se encuentran altas tasas de inflamación placentaria en RN con asfixia neonatal

TABLA 1: PATOLOGÍA PLACENTARIA Y RELACIÓN CON EL OUTCOME DEL NEURODESARROLLO A LOS 24 MESES DE EDAD EN NEONATOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA.

Table 1. Placental pathology and relationship to neurodevelopmental outcome at 24 months of age in infants who received hypothermia treatment.

	Normal NDO (<i>n</i> = 33)	Abnormal NDO (<i>n</i> = 40)	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i> value ^a
Major placental pathology	22 (66.7)	35 (87.5)	3.50 (1.07, 11.44)	0.032
Patchy/diffuse chronic villitis	1 (3.0)	12 (30.0)	9.29 (1.11, 77.73)	0.014
Chorioamnionitis	21 (63.6)	26 (65.0)	0.94 (0.36, 2.47)	0.904
Chorioamnionitis + fetal response	18 (55.0)	14 (35.0)	2.23 (0.87, 5.73)	0.094

Values in parenthesis are the percentage of values.

NDO neurodevelopmental outcome.

^aData analyzed by χ^2 .

VILLITIS CRÓNICA

Uno de los principales contribuyentes de la EN es la vilitis crónica, que comúnmente se considera un proceso inflamatorio no infeccioso.

Se define por presencia de células inflamatorias crónicas de origen materno.

En la mayoría de las muestras patológicas no se reconoce ningún organismo infeccioso y la afección se conoce como villitis de etiología desconocida (VUE).

Se cree que surge de una ruptura en la tolerancia materna a las células fetoplacentarias extrañas y se observa en aproximadamente el 10% de las placentas a término.

VUE de alto grado es FR de EN , también se asocia con lesiones cerebrales que comúnmente se atribuyen a eventos asfícticos intraparto y a otras morbilidades (RCIU, FCF no tranquilizadora, req de parto quirúrgico de emergencia, acidosis severa en ausencia de un evento centinela e incluso muerte fetal intrauterina).

Vilitis crónica difusa/irregular (de alto grado) se asocia con **un outcome anormal del neurodesarrollo después del tratamiento con hipotermia en neonatos con EN moderada a grave** .

Los hallazgos de nuestros estudios y otros sugieren que es menos probable que el enfriamiento mejore los outcomes del neurodesarrollo en recién nacidos con lesiones placentarias inflamatorias y / o vasculopatía trombótica.

DBP EN PREMATUROS

FR para DBP

1. RCIU
2. Falta de exposición a esteroides prenatales
3. Evidencia histopatológica de corioamnionitis
4. Sepsis
5. Necesidad prolongada de ventilación mecánica y O₂ suplementario
6. Sexo masculino
7. EG y peso al nacer.

- Ocurre en aprox el 45% de RN < 29 sem. Morbilidad respiratoria más común en los RNMBPN
- **Riesgo de otras morbilidades significativas** → deterioro del neurodesarrollo, enf cardiopulmonar crónica, retraso del crecimiento, déficit de audición y visión, y menor sobrevida.

DBP EN PREMATUROS

La patología placentaria se asocia con morbilidad y mortalidad en RNPT, pero hay evidencia contradictoria con respecto a la asociación entre lesiones placentarias específicas y DBP.

Estudios en este campo tienen muchas limitaciones → tamaño muestral pequeño y definiciones variables de patologías placentarias.

Esto da lugar a clasificaciones heterogéneas de patología placentaria y complica la interpretación.

Uno de los hallazgos placentarios más comunes asociados con un outcome neonatal es el que existe entre la corioamnionitis histológica aguda y DBP.

MALA PERFUSIÓN VASCULAR MATERNA

MVM se asocia con DBP e HTPP en RNPT extremos .

Mestan et al. → MVM se asoció con DBP e HTPP en una gran cohorte de RNPT. Estudio retrospectivo de 5 años de RNPT \leq 28 sem.

De 283 nacimientos, 121 tenían MVM, de los cuales 67 (55%) desarrollaron DBP y 24 (20%) tenían HTPP.

DBP → fue el único outcome que aumentó con MVM ($P < 0.001$). Después del ajuste por peso al nacer, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia y otros factores, los bebés con MVU tenían más probabilidades de desarrollar DBP (OR = 2.6; IC del 95% = 1.4, 4.8).

Ciertas sublesiones de MVU → necrosis fibrinoide/aterosis aguda e hipoplasia vellosa distal/vellosidades terminales pequeñas aumentaron con la HTPP ($P < 0.001$).

Estudios animales → estresores fetales que afectan adversamente el crecimiento vascular pulmonar , tales como hipoxia-isquemia in útero, pueden tener contribuciones importantes en la enfermedad pulmonar crónica neonatal de inicio tardía.

Ej → modelo de oveja de hipoxia fetal crónica, Ozance et al. han demostrado que la insuficiencia uteroplacentaria causa hallazgos pulmonares histológicos clásicos de DBP (ej: desarrollo alveolar interrumpido y remodelado vascular pulmonar).

PATOLOGÍAS PLACENTARIAS MÚLTIPLES

La histopatología placentaria compleja (múltiples lesiones y/o patologías) y su asociación con morbilidades neonatales no se han estudiado extensamente.

Estudio → múltiples lesiones patológicas placentarias se asociaron con retraso RCIU idiopático.

Clasificación de las lesiones placentarias → ninguna, 1 o ≥ 2 (lesiones múltiples)

Corioamnionitis aguda → fue la lesión patológica más común, 1/2 de la cohorte de recién nacidos, con vasculitis fetal 1/3. MVM estuvo presente en el 20% de la población del estudio.

Resultados → Un gran número de placentas fue PEG (20%). 16% de placentas GEG y 77% mostró signos histológicos de corioamnionitis.

Múltiples lesiones patológicas placentarias (34%) → la combinación más común fue la de GEG + corioamnionitis [n = 30, 12%], seguida de PEG + corioamnionitis [n = 15, 6%] y MVM + corioamnionitis [n = 11, 5%]

La presencia de múltiples lesiones se asoció significativamente con la muerte posterior y/o ocurrencia de DBP.

Después de controlar para factores confundentes, la asociación con la presencia de DBP moderada-grave (OR: 3.9; IC del 95%: 1.5 –10; P < 0.01) siguió siendo significativa.

La asociación de DBP con múltiples lesiones placentarias puede sugerir que existen efectos aditivos entre los procesos vasculares e inflamatorios, que contribuyen al desarrollo de DBP. Por lo tanto, proponemos que múltiples lesiones placentarias que ocurren durante el embarazo imparten un mayor riesgo de desarrollar DBP que los eventos aislados.

PATOLOGÍAS PLACENTARIAS MÚLTIPLES

La alta morbilidad y mortalidad de DBP - HP en la población prematura justifica esfuerzos para la identificación de opciones terapéuticas.

La presencia de diversas patologías placentarias tales como MVM, vasculopatía trombótica fetal, vilitis crónica, edema veloso y corioamnionitis aguda deben incluirse en futuros modelos predictivos de DBP.

Se deben utilizar estudios clínicos preclínicos y prospectivos para determinar el impacto de las lesiones placentarias y su papel en el desarrollo de morbilidades neonatales, incluyendo DBP.

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA EN PREMATUROS

Los RNPT extremos tienen un mayor riesgo de TEA.

Prevalencia de TEA en RN < 29 sem → 7.1% v/s 1.5% de riesgo de TEA en la población general de EE. UU.

Riesgo de TEA → disminuye con aumento de la EG, desde 15 % para 23-24 semanas, 6.5% para 25-26 semanas, a 3.4 % a las 27 semanas,

EG baja → marcador de inmadurez y vulnerabilidad del sistema nervioso central

Por lo tanto → las exposiciones que promueven el parto prematuro también pueden promover el TEA. PP frecuentemente es inducido por una infección/inflamación materno-fetal.

Infección/Inflamación materno-fetal → Además de promover el PP, es una } FR para la presencia y gravedad de la lesión cerebral y alteración del desarrollo neurológico en el RN.

Los cambios en la histología placentaria pueden afectar la **función placentaria y los outcomes fetales** → se ha visto mayor vulnerabilidad para TEA en el sexo masculino.

Muchos de los FR conocidos para TEA están asociados con evidencia de inflamación placentaria → PP, obesidad materna, citocinas aumentadas en LA, diabetes pregestacional e infección materna durante el embarazo

CORIOAMNIONITIS CLÍNICA Y MVM

Estudio de casos y controles → reportó que la evidencia histológica de lesiones inflamatorias placentarias, así como la patología de MVM, se asociaron con un mayor riesgo de TEA.

Otro estudio → placentas de los niños con TEA tenían una reducción del 40% en puntos de las ramas vasculares de la superficie coriónica, con 2 generaciones de ramas menos y una expansión disminuida de los vasos superficiales hasta el borde de la placa coriónica.

Corioamnionitis histológica y PP aumentaron las probabilidades de TEA.

TEA

7 veces más prevalente en RNPT extremos en comparación con la población general.

La asociación entre un mayor riesgo de TEA y una EG más baja es independiente de las alteraciones del desarrollo neurológico

Estudio de casos y controles → relación entre las lesiones patológicas placentarias y el TEA en RNPT ≤ 28 sem. Niños con TEA tenían una incidencia dos veces mayor de patologías placentarias múltiples en comparación a los controles (69% v/s 33%), [P = 0.01]

Combinación de **corioamnionitis aguda con vasculitis fetal** y placentas GEG se asoció con el diagnóstico futuro de TEA en esta población, sin embargo, las patologías placentarias únicas no se asociaron con TEA .

TEA

Los cambios en la histopatología placentaria pueden aumentar el riesgo de TEA a través de diferentes vías, según el momento de la exposición.

Procesos inflamatorios placentarios que se manifiestan temprano en el embarazo → pueden alterar la angiogénesis placentaria y tener efectos posteriores sobre angiogénesis y neurogénesis fetal.

Inflamación crónica → afecta angiogénesis, que se asocia con complicaciones del embarazo.

Patologías placentarias que se manifiestan durante el 3T o cercano al parto pueden tener efectos directos en el cerebro fetal al alterar el flujo y la distribución de citocinas.

El tipo de histopatología placentaria presente en el momento del parto refleja ampliamente el momento de la exposición durante el embarazo.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y STROKE

- SV cardiopatías congénitas ha aumentado significativamente con las técnicas quirúrgicas avanzadas y los cuidados neonatales → **nuevo enfoque es optimizar los outcomes neurológicos.**
- Supervivientes de cardiopatía congénita → **riesgo de 75% de presentar RDSM.**
- **Estudio antenatal** → alteración del crecimiento cerebral en la CC fetal de forma precoz (desde el 2T) y retraso en la maduración del cerebro y anomalías de la sustancia blanca, entre otras.

FR para alteración del DSM

1. Hipoxia posnatal prolongada (en espera de reparación quirúrgica)
2. Bypass o derivación cardiopulmonar
3. Recuperación con complicaciones post quirúrgicas

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

- **Función placentaria anormal** en embarazos complicados por CC fetal con saturación de oxígeno reducida en la vena umbilical en CC fetal medida usando imágenes de RNM
- **Evidencia emergente** → relaciona la hemodinamia placentaria anormal con un tamaño cerebral más pequeño y una maduración cerebral retrasada en fetos con cardiopatía congénita .



LESIONES PATOLÓGICAS PLACENTARIAS

- **Estudios histológicos** → anomalías microestructurales probablemente contribuyen al deterioro de la función hemodinámica de la placenta
- **Lesiones comunes en placentas con CC** → trombosis, infarto, corangiomas e hipomaturación de las vellosidades.
- **Histología placentaria en Sd de corazón izquierdo hipoplásico** → hipomadurez vellosa con aumento de los agregados nucleares sinciciales (ramificación fallida del árbol velloso y disminución de las vellosidades terminales)
- Se cree que el **aumento de la expresión de leptina** en la placenta de estos pacientes es un intento de compensar la inmadurez vascular.

La leptina es producida por la placenta como una hormona proangiogénica con niveles que se correlacionan directamente con el peso placentario

LESIONES PATOLÓGICAS PLACENTARIAS

- Placentas de fetos con TGA → tasas más altas de corangiosis e hipomadurez vellosa en comparación con otras formas de CC.
- Placenta más grande para un tamaño fetal dado
- Patología placentaria podría proporcionar un vínculo en la vía causal del ACV perinatal (con o sin un defecto cardíaco asociado).
- **Revisión sistemática** → 10 estudios, reportó que anomalías placentarias eran más comunes entre RN con accidente cerebrovascular v/s población control

Fenotipo de
insuficiencia placentaria

Resultados deben interpretarse con cautela considerando la baja frecuencia del examen placentario y la falta de reportes patológicos uniformes.

ENFOQUE ESPECÍFICO BASADO EN HOSPITALES PARA EL EXAMEN PATOLÓGICO PLACENTARIO

- Hospital Parkland → 14.000 nacimientos al año
- Protocolo para clasificar qué placentas deben recibir una evaluación histológica.
- Se han identificado afecciones obstétricas y fetales que justificaban la asistencia al parto de un equipo de reanimación pediátrica especializado.
- Estos mismos partos de alto riesgo reciben un examen histológico de rutina de la placenta.

Criterios para análisis placentario

1. RN < 36 semanas de gestación
2. EPF < 2000 g
3. Fórceps de emergencia
4. Meconio espeso
5. FCF no tranquilizadora
6. HMD IR
7. Presencia de anomalías fetales potencialmente mortales
8. Hidrops fetal
9. Diagnóstico de corioamnionitis con meconio y anomalías de la FCF
10. DNN que requiere VPP > 15 s
11. Cualque otra situación que el obstetra haya determinado que justifique el equipo de reanimación.

CONCLUSIONES

- Además de los conocimientos de histopatología, los análisis genéticos de la placenta pueden ser especialmente útiles para evaluar el impacto de la lesión en el cerebro en desarrollo.
- Se debe considerar el estudio de la placenta para futuros análisis histológicos, bioquímicos y moleculares.
- Lamentablemente para que la patología placentaria sea considerada para el manejo de los pacientes, la información histológica o biomarcadores moleculares deberían estar disponibles rápidamente, con información recopilada en tiempo real para facilitar el diagnóstico y el tratamiento urgente → POCO FACTIBLE EN NUESTRO MEDIO
- Es importante señalar que, si bien las lesiones placentarias hasta este punto se han considerado individualmente, el hallazgo concurrente de múltiples lesiones placentarias independientes podría ser una de las asociaciones más sólidas demostradas con resultados neurológicos adversos. Considerar la severidad y momento de las diferentes lesiones.
- El efecto sinérgico de múltiples lesiones placentarias es máximo cuando son graves y se desarrollan en diferentes momentos.
- Outcomes del neurodesarrollo perinatal, infantil y a largo plazo están relacionados con la histología placentaria en todo el espectro de la lesión cerebral perinatal.

REFERENCIAS

1. Mir, I.N., Leon, R. & Chalak, L.F. Placental origins of neonatal diseases: toward a precision medicine approach. *Pediatr Res* **89**, 377–383 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01293-6>
2. Biología del Desarrollo: capítulo 11, pág 67-71 , Desarrollo de la placenta. Norberto López Serna.