

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Comunicación placenta-pulmón fetal: de los mecanismos a la medicina perinatal personalizada

[Placenta-fetal lung communication: from mechanisms to personalized perinatal medicine]

Eduardo Reyna-Villasmil¹, Carlos Briceño-Perez²

1. Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Central "Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela;

2. Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela;

Resumen

La placenta es un órgano dinámico y esencial que orquesta el desarrollo fetal, influyendo en la salud posnatal. Su comunicación con el pulmón fetal, crucial para la respiración autónoma, se da mediante señales hormonales, factores de crecimiento, vesículas extracelulares y estímulos mecánicos. Alteraciones en esta compleja interacción, causadas por insuficiencia placentaria, inflamación, trastornos hipertensivos o diabetes gestacional, derivan en patologías neonatales como restricción del crecimiento, displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar persistente. Estas condiciones predisponen a enfermedades crónicas futuras. La investigación actual busca desentrañar la comunicación molecular directa placenta-pulmón y desarrollar modelos de organoides integrados para un estudio más preciso. La meta es identificar biomarcadores para diagnóstico temprano y diseñar terapias prenatales que modulen la función placentaria. Este enfoque proactivo promete transformar la medicina perinatal, previniendo alteraciones pulmonares antes del nacimiento y sentando las bases para una salud infantil óptima. El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos moleculares, fisiológicos y clínicos que sustentan la comunicación placenta - pulmón fetal, a fin de comprender su impacto en la programación de la salud cardiopulmonar neonatal y explorar estrategias diagnósticas y terapéuticas orientadas hacia una medicina perinatal personalizada.

Autor corresponsal

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil
sippenbauch@gmail.com

Palabras claves

placenta, pulmón fetal, comunicación placenta-pulmón, biomarcadores, medicina perinatal

Key words

placenta, fetal lung, placenta-lung communication, biomarkers, perinatal medicine

Fecha de Recibido

20 de julio de 2025

Fecha de Aceptación

18 de octubre de 2025

Fecha de Publicado

20 de diciembre de 2025

Aspectos bioéticos

Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Uso de datos

Los datos crudos podrán ser compartidos a solicitud al autor corresponsal.

Reproducción

Para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

ABSTRACT

The placenta is a dynamic and essential organ that orchestrates fetal development, influencing postnatal health. Its communication with the fetal lung, crucial for autonomous respiration, occurs through hormonal signals, growth factors, extracellular vesicles, and mechanical stimuli. Alterations in this complex interaction, caused by placental insufficiency, inflammation, hypertensive disorders, or gestational diabetes, lead to neonatal pathologies such as growth restriction, bronchopulmonary dysplasia, and persistent pulmonary hypertension. These conditions predisposed to future chronic diseases. Current research aims to unravel the direct molecular placenta-lung communication and develop integrated organoid models for more precise study. The goal is to identify biomarkers for early diagnosis and design prenatal therapies that modulate placental function. This proactive approach promises to transform perinatal medicine, preventing pulmonary al-

terations before birth and laying the groundwork for optimal child health. The objective of this review was to analyze the molecular, physiological, and clinical mechanisms that underpin the functional communication between the placenta and the fetal lung, to understand its impact on the programming of neonatal cardiopulmonary health and to explore diagnostic and therapeutic strategies aimed at personalized perinatal medicine.

INTRODUCCIÓN

La placenta, aunque transitoria, representa una interfaz vital entre la circulación materna y fetal, cuyas funciones múltiples son esenciales para sostener el crecimiento y desarrollo del feto mediante el intercambio eficiente de nutrientes, gases y productos de desecho [1]. Lejos de ser un mero conducto pasivo, este tejido dinámico y metabólicamente activo cumple además funciones endocrinas e inmunológicas, ya que sintetiza y libera diversas hormonas y factores de crecimiento que modulan de manera decisiva tanto la fisiología materna como la comunicación fetal [2].

Las funciones placentarias, de notable complejidad, van más allá del simple soporte fisiológico inmediato; regulan el desarrollo fetal e inciden en la salud de la descendencia a lo largo de su vida. Este principio constituye el eje central del paradigma de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD), que postula que las exposiciones intrauterinas - a menudo moduladas por alteraciones en la función placentaria - pueden predisponer al individuo a enfermedades crónicas, como trastornos cardiometabólicos y neuropsiquiátricos. La capacidad de la placenta para detectar nutrientes, ajustar la actividad de transportadores y liberar vesículas extracelulares (VE) representa mecanismos clave mediante los cuales influye en el desarrollo y la funcionalidad de diversos tejidos fetales. Esta visión ofrece una oportunidad sin precedentes para diseñar intervenciones preventivas tempranas orientadas a mitigar el riesgo de enfermedades en la vida adulta [1].

El desarrollo pulmonar fetal es un proceso complejo y multietápico que inicia en las fases tempranas del embarazo y se extiende hasta la adultez joven. Esta trayectoria comprende cinco etapas secuenciales - embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar - cada una caracterizada por una diferenciación celular específica, una intensa morfogénesis ramificada y la formación de una red vascular organizada. La síntesis de surfactante pulmonar, indispensable para la respiración posnatal, representa un hito esencial en esta maduración. Estos eventos están regulados por una intrincada red de señales moleculares, que incluyen hormonas y factores de

crecimiento, junto con estímulos mecánicos tales como los movimientos respiratorios fetales y la dinámica del líquido pulmonar [3].

Durante la vida intrauterina, el sistema circulatorio fetal se adapta a un entorno sin respiración pulmonar activa, siendo la placenta el órgano exclusivo responsable del intercambio gaseoso, mientras que los pulmones fetales permanecen inactivos. Para mantener esta configuración, la circulación fetal utiliza derivaciones anatómicas especializadas - conducto venoso, foramen oval y conducto arterioso - que desvían el flujo sanguíneo de los pulmones e hígado, aún inmaduros. Este sistema asegura que la sangre oxigenada proveniente de la placenta se dirija hacia los órganos vitales, mientras que la sangre desoxigenada retorne a la placenta para su reoxigenación. Tras el nacimiento, la transición fisiológica hacia la respiración aérea se inicia con la primera inspiración y el pinzamiento del cordón umbilical, desencadenando una rápida expansión pulmonar y una marcada disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Estos cambios inducen el cierre funcional de las derivaciones fetales y reorganizan el sistema circulatorio para adaptarse a la vida posnatal [3].

El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos moleculares, fisiológicos y clínicos que sustentan la comunicación funcional entre la placenta y el pulmón fetal, a fin de comprender su impacto en la programación de la salud cardiopulmonar neonatal y explorar estrategias diagnósticas y terapéuticas orientadas hacia una medicina perinatal personalizada.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA COMUNICACIÓN PLACENTARIO-PULMONAR

La interacción funcional entre la placenta y los pulmones fetales en desarrollo es intrincada y depende de una red multifactorial que integra señales hormonales, detección de nutrientes, VE y estímulos mecánicos. Estas vías de comunicación interorgánicas coordinan la morfogénesis pulmonar e inducen su maduración funcional, preparando al feto para asumir eficazmente la respiración posnatal.

Señalización hormonal

La placenta sintetiza hormonas y factores de crecimiento que desempeñan un papel decisivo en el desarrollo fetal, particularmente en la maduración pulmonar [2]. Entre estos mediadores destaca la hormona liberadora de corticotropina de origen placentario, que en humanos actúa como una señal crítica para el inicio del parto. Se ha propuesto que esta hormona estimula la secreción de adrenocorticotropina por la hipófisis fetal, lo que a su vez incrementa la producción de cortisol y esteroides C19 por parte de las glándulas suprarrenales fetales. El aumento de cortisol fetal es fundamental para inducir la síntesis de los componentes del surfactante pulmonar, una mezcla de lípidos y proteínas que reduce la tensión superficial alveolar, previene el colapso pulmonar al nacer y facilita un intercambio gaseoso eficiente [4].

Los glucocorticoides desempeñan un papel fundamental en la coordinación del desarrollo de múltiples tejidos y órganos durante la vida fetal, actuando como inductores clave de la maduración pulmonar, mediante la promoción de la diferenciación de las células alveolares tipo II y la síntesis de surfactante. Esta función posee una aplicación clínica directa: la administración materna de corticosteroides representa una intervención estándar en embarazos con riesgo de parto pretérmino, ya que acelera la maduración pulmonar fetal y aumenta la producción de surfactante, reduciendo así la incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en recién nacidos prematuros [3]. La acción coordinada del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal constituye una vía endocrina esencial para este proceso y ejemplifica cómo las señales placentarias modulan la función endocrina fetal, dirigiendo con precisión la preparación pulmonar para la transición a un entorno aeróbico.

Detección de nutrientes y factores de crecimiento

La placenta actúa como un sensor nutricional dinámico, capaz de detectar y responder a señales materno-fetales mediante rutas de señalización que regulan la asignación de recursos hacia el feto. Entre las principales vías implicadas se encuentran la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR) y la proteína quinasa activada por AMP. La señalización placentaria mediada por mTOR se ha asociado con la presión arterial sistólica en la infancia, mientras que la vía del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) / insulina se vincula con mayores valores de triglicéridos y adiposidad. Estas asociaciones subrayan el papel prolongado de la placenta como sensor metabólico

y modulador epigenético clave en la programación fetal [1].

Además de su rol en la regulación del suministro de nutrientes, la placenta interviene en la señalización de factores de crecimiento específicos que influyen en el desarrollo pulmonar fetal. Entre estos, el factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF10) destaca como un regulador esencial de la morfogénesis de la ramificación pulmonar, proceso que configura el árbol estructural de las vías respiratorias [5]. El FGF10 es producido por células deciduales y trofoblasto extravelloso placentario. Su participación tanto en la ramificación de vellosidades placentarias como en la del tejido pulmonar sugiere la existencia de mecanismos de regulación cruzada o vulnerabilidades compartidas durante el desarrollo de ambos órganos. Por lo tanto, las alteraciones en la señalización placentaria mediada por FGF10 podrían comprometer la arquitectura pulmonar fetal, ya sea mediante vías sistémicas o a través de mecanismos de transferencia directa mediados por mensajeros celulares [6].

Vesículas extracelulares y exosomas

La placenta humana constituye una fuente rica de VE, que incluyen macrovesículas, microvesículas y nanovesículas - como los exosomas - liberadas al torrente sanguíneo materno, donde actúan como mediadores clave en la comunicación feto-materna [1]. Estas VE transportan una carga molecular heterogénea compuesta por lípidos, proteínas, ARN mensajeros, microARN (miARN) y ADN, reflejando el estado fisiológico de las células placentarias de origen [7].

Estas vesículas pueden atravesar la circulación fetal y distribuirse hacia órganos en desarrollo. Mientras que las macrovesículas de mayor tamaño tienden a acumularse en los pulmones maternos, las VE de menor tamaño - particularmente los exosomas - tienen la capacidad de alcanzar el corazón fetal y otros tejidos. Esta distribución sugiere que las VE placentarias, en especial los exosomas, actúan como mediadores directos de la programación fetal. Funcionan como vehículos de entrega dirigida de biomoléculas, como microARN (miARN) y proteínas, que modulan tanto el desarrollo como la función de las células pulmonares fetales. Este mecanismo representa una forma específica y sofisticada de comunicación placenta-pulmón, que va más allá de los efectos sistémicos mediados por hormonas [7].

Factores mecánicos

Las fuerzas mecánicas también desempeñan un papel crucial en el desarrollo pulmonar fetal. Los movimientos respiratorios fetales, caracterizados por ondas peristálticas que movilizan el líquido pulmonar hacia las regiones distales, son esenciales para inducir el estiramiento de las vías respiratorias inferiores. Este estímulo mecánico promueve la liberación de diversos factores de crecimiento, que actúan como elementos clave en la maduración estructural y funcional del tejido pulmonar [3].

Un componente mecánico intrauterino esencial para el desarrollo pulmonar fetal es el volumen del líquido pulmonar. Su reducción durante el embarazo puede desencadenar hipoplasia pulmonar, una anomalía estructural caracterizada por ramificación bronquial insuficiente y disminución en el número de sacos alveolares, lo que compromete la integridad anatómica y la capacidad funcional del pulmón fetal [3]. Aunque la placenta no genera estímulos mecánicos de forma directa, su función adecuada garantiza niveles apropiados de líquido amniótico, contribuyendo al desarrollo pulmonar. La insuficiencia placentaria puede inducir oligohidramnios, estableciendo una cadena causal indirecta mediante la cual el estado funcional placentario condiciona el entorno mecánico necesario para la expansión y maduración óptimas del parénquima pulmonar fetal [8].

DISFUNCIÓN PLACENTARIA E IMPACTO EN LA ENFERMEDAD CARDIOPULMONAR NEONATAL

Las alteraciones en la comunicación entre la placenta y el pulmón fetal pueden inducir una serie de desenlaces cardiopulmonares adversos en el neonato, con frecuencia asociados a repercusiones en la salud a lo largo de la vida. Estos procesos patológicos consolidan el papel central de la placenta como modulador esencial del bienestar fetal y neonatal.

Restricción del crecimiento intrauterino e insuficiencia placentaria

La insuficiencia placentaria - también denominada insuficiencia uteroplacentaria o fetoplacentaria - se produce cuando la placenta no funciona de manera óptima, comprometiendo el flujo sanguíneo y reduciendo el suministro de oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo. Esta condición es la principal causa subyacente de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) [9]. Los recién nacidos con diagnóstico de RCIU presentan un riesgo elevado de asfixia perinatal, como consecuencia directa de la hipoxia crónica inducida por la disfunción placentaria [10].

La exposición prolongada a hipoxia y deficiencia nutricional durante el embarazo repercute negativamente en la organogénesis fetal. La hipoxia crónica en fetos con RCIU incrementa el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) y altera la trayectoria normal del desarrollo pulmonar, lo que puede derivar en disfunción respiratoria y deterioro funcional a largo plazo. Asimismo, estos neonatos tienen mayor probabilidad de desarrollar displasia broncopulmonar (DBP), una enfermedad pulmonar crónica [10]. En este contexto, la hipoxia desempeña un papel central al vincular la insuficiencia placentaria con múltiples desenlaces fetales adversos, incluidos RCIU y HPPRN.

Inflamación placentaria

La inflamación placentaria aguda, también denominada corioamnionitis, es una condición vinculada a desenlaces adversos en la función respiratoria y el desarrollo neurológico fetal [11]. En este contexto, el ambiente intrauterino adquiere un perfil inflamatorio que expone el pulmón fetal a mediadores inmunológicos y productos derivados de microorganismos. Esta exposición induce cambios en el tejido pulmonar fetal, entre los que se incluyen infiltración de leucocitos, alteraciones en la expresión de citocinas y en la síntesis de surfactante, así como una disrupción del proceso de alveolarización [12].

Estudios epidemiológicos describen una relación compleja y paradójica entre la corioamnionitis y los desenlaces respiratorios neonatales: la exposición intrauterina a esta condición se asocia con un menor riesgo de desarrollar SDR, pero con un mayor riesgo de DBP. Esta dualidad sugiere que la inflamación intrauterina puede ejercer efectos divergentes sobre el desarrollo pulmonar fetal. Se ha propuesto que la infección o inflamación durante el embarazo podría, a corto plazo, inducir una maduración acelerada del pulmón fetal al promover la producción de surfactante, disminuyendo así el riesgo de SDR. No obstante, este mismo entorno inflamatorio predispone al pulmón en desarrollo a una trayectoria anómala a largo plazo, favoreciendo la aparición de DBP [12].

Este fenómeno evidencia la complejidad de las respuestas inflamatorias intrauterinas, en las que la maduración acelerada inducida por estrés puede comprometer la integridad estructural y funcional del tejido pulmonar. Además, la corioamnionitis incrementa el riesgo de parto pretérmino, un factor

predisponente clave para el desarrollo de trastornos respiratorios crónicos [13]. Asimismo, concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios - como interleucina-6, proteína quimiotáctica de monocitos-1, interleucina-1 β e interleucina-8 - detectadas en sangre del cordón umbilical, se han asociado con la aparición de DBP [14].

Trastornos hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo, en particular la preeclampsia, se asocian con una placentación anómala e isquemia placentaria. Una característica distintiva de esta condición es la liberación desde la placenta a la circulación materna de factores antiangiogénicos - tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFLT-1) y endoglina soluble -, que promueven una vasculopatía materna sistémica que contribuye a las manifestaciones clínicas del síndrome [12].

También se han detectado concentraciones elevadas de sFLT-1 en la sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico de embarazadas con preeclampsia, lo que sugiere que el entorno antiangiogénico impacta directamente al feto en desarrollo. Este desequilibrio en las señales angiogénicas, junto con alteraciones vasculares placentarias e hipoxia fetal crónica, compromete el desarrollo pulmonar fetal y favorece la aparición de trastornos respiratorios postnatales [12]. Evidencia clínica adicional respalda la asociación entre concentraciones maternas elevadas de factores antiangiogénicos y una mayor severidad de enfermedad respiratoria neonatal, así como una mayor necesidad de soporte respiratorio invasivo en recién nacidos pretérmino [15]. Estos hallazgos posicionan al desequilibrio angiogénico como un mecanismo patogénico específico mediante el cual la disfunción placentaria compromete indirectamente la vascularización pulmonar fetal y predispone al desarrollo de enfermedad respiratoria neonatal.

Diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) constituye una etiología reconocida del subdesarrollo pulmonar fetal y del retraso en su maduración, lo que se traduce en un mayor riesgo de dificultad respiratoria neonatal e hipertensión pulmonar persistente. Un mecanismo central en esta asociación es la producción inadecuada de surfactante observada en embarazos complicados por DMG [16].

Diversas investigaciones han demostrado que la DMG altera la biología de los trofoblastos, lo que se traduce en modificaciones del contenido molecular

de los exosomas placentarios en embarazos complicados por esta condición. Tales alteraciones se manifiestan como una desregulación de múltiples miARN en dichos exosomas. Estudios mecanicistas revelan que estos exosomas suprimen la proliferación y las funciones biológicas de las células epiteliales alveolares tipo II - cruciales para la síntesis de surfactante - y promueven simultáneamente la apoptosis celular [16].

Además, ensayos ex vivo han demostrado que estos exosomas inhiben el crecimiento de explantes pulmonares fetales, evidenciado por la reducción en el número de yemas terminales y de la superficie pulmonar. Desde una perspectiva molecular, se ha identificado que su carga alterada regula negativamente la expresión de genes clave para el desarrollo pulmonar - como FGF10, Vegfa, Flt-1 y Kdr - así como de las principales proteínas surfactantes (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D), mientras que se observa una regulación positiva de Sox9 [16].

Este perfil molecular sugiere que el subdesarrollo pulmonar fetal inducido por la DMG está mediado por miARN desregulados contenidos en exosomas placentarios alterados. Estas VE actúan como mensajeros moleculares de alta especificidad, con la capacidad de modular la función celular y la expresión génica en las células epiteliales pulmonares fetales.

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido La HPPRN es una entidad potencialmente letal, caracterizada por la incapacidad del sistema vascular pulmonar neonatal para adaptarse adecuadamente al entorno extrauterino. Esta alteración en la transición circulatoria provoca una RVP persistentemente elevada y la persistencia de cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda a través de derivaciones fetales, lo que resulta en hipoxemia grave [17]. Durante la vida fetal, la circulación pulmonar se caracteriza por una RVP elevada que desvía la mayor parte del flujo sanguíneo a través de rutas alternativas. En condiciones fisiológicas, el nacimiento desencadena una caída abrupta de la RVP y el cierre funcional de estas derivaciones. La HPPRN ocurre cuando esta transición hemodinámica no se completa correctamente [3].

Los factores placentarios desempeñan un papel crucial en la etiología de la HPPRN. La RCIU y la insuficiencia uteroplacentaria constituyen factores de riesgo relevantes, dado que la hipoxia fetal crónica promueve el remodelado patológico de la vasculatura pulmonar. Esta hipoxia estimula la producción de potentes vasoconstrictores - como

endotelina-1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas- β y el factor de crecimiento endotelial vascular - al tiempo que inhibe la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial, generando un entorno vasopresor y pro-remodelante [10].

La placenta participa activamente en la programación vascular pulmonar, modulando su susceptibilidad a la remodelación adversa, proceso determinante para el éxito de la transición circulatoria posnatal. La perfusión placentaria deficiente y la hipoxia fetal crónica asociada contribuyen a la patogénesis de la HPPRN al favorecer la vasoconstricción y las alteraciones estructurales en las arterias pulmonares fetales [18].

Otros factores externos también modulan el riesgo de desarrollar HPPRN. La exposición materna durante el tercer trimestre a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o a antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado con un aumento en la incidencia de HPPRN, posiblemente debido a sus efectos sobre la proliferación del músculo liso vascular y al cierre prematuro del conducto arterioso, respectivamente [19]. Asimismo, el síndrome de aspiración de meconio, frecuentemente vinculado al sufrimiento fetal secundario a hipoxia por insuficiencia placentaria, puede ocasionar una obstrucción mecánica de las vías respiratorias y desencadenar una respuesta vasoconstrictora e inflamatoria. Esta respuesta favorece la remodelación de la arteria pulmonar y contribuye adicionalmente a la patogénesis de la HPPRN [17].

Resultados cardiopulmonares a largo plazo

El paradigma de los DOHaD sostiene que las exposiciones intrauterinas adversas - frecuentemente derivadas de disfunciones placentarias - programan la estructura y función de órganos fetales clave, como el corazón y los pulmones, aumentando la susceptibilidad a enfermedades crónicas durante la infancia y la vida adulta. Las alteraciones funcionales de la placenta, ya sea por cambios estructurales (como la disminución del área superficial o el aumento del grosor) o por desregulación de vías de señalización críticas - incluidas AMPK, mTOR, IGF-1/insulina e inflamación - se han asociado con desenlaces cardiometabólicos desfavorables en etapas posteriores de la vida, tales como hipertensión, disfunción cardíaca, exceso de adiposidad y diabetes mellitus tipo 2 [1].

La RCIU, consecuencia directa de la insuficiencia placentaria, incrementa el riesgo de desarrollar hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardio-

vascular e ictus en la edad adulta. Asimismo, interfiere con la maduración pulmonar fetal, elevando el riesgo de disfunción respiratoria posnatal, deterioro funcional crónico y una mayor susceptibilidad de los recién nacidos pretérmino a la DBP [10]. Por su parte, la inflamación placentaria también se ha asociado con un aumento del riesgo de enfermedades crónicas en la descendencia [11].

BIOMARCADORES Y TERAPIAS: HACIA UNA MEDICINA PERINATAL PERSONALIZADA

El avance en la comprensión de la comunicación entre la placenta y el pulmón fetal ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias orientadas a la identificación de biomarcadores diagnósticos y al diseño de enfoques terapéuticos específicos. Estas innovaciones ofrecen el potencial de optimizar la salud cardiopulmonar neonatal mediante intervenciones dirigidas a mecanismos moleculares identificables.

Biomarcadores emergentes para el diagnóstico y pronóstico neonatal

La identificación de biomarcadores fiables resulta fundamental para la detección precoz, la estratificación del riesgo y el diseño de estrategias terapéuticas en enfermedades cardiopulmonares neonatales.

- VE derivadas de la placenta y su carga molecular: Las VE placentarias, incluidos los exosomas, constituyen biomarcadores no invasivos de alta relevancia. Estas vesículas son detectables en la sangre materna y transportan una carga molecular diversa que refleja fielmente el estado funcional de la placenta, ofreciendo una ventana diagnóstica hacia su integridad y sus repercusiones fetales [7]. En particular, las alteraciones en el contenido de miARN de los exosomas placentarios - como las observadas en la DMG - han sido propuestas como indicadores diagnósticos precisos del subdesarrollo pulmonar fetal [16].
- Factores angiogénicos: Biomarcadores como la sFLT-1, el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la relación sFLT-1/PIGF son útiles para la detección de disfunción placentaria, especialmente en el contexto de la preeclampsia. Además de su valor diagnóstico, estos biomarcadores predicen desenlaces neonatales adversos, incluido el riesgo de DBP. Asimismo, la disminución en las concentraciones de ciertos biomarcadores en sangre del cordón umbilical - como el factor estimulante de colonias de granulocitos, PIGF y VEGF-A - se ha asociado con diagnósticos posteriores de DBP [14].

• **Marcadores de estrés oxidativo:** Indicadores de daño celular y procesos inflamatorios, como productos de peroxidación lipídica (8-iso-prostaglandina F_{2α}), carbonilos proteicos y productos de oxidación del ADN (7,8-hidroxi-2'-desoxiguanosina), han mostrado correlación con lesiones pulmonares neonatales y un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica [20]. Su detección en fluidos biológicos materno-fetales consolida su valor como biomarcadores de riesgo.

El repertorio de biomarcadores actualmente en estudio respalda la necesidad de un enfoque diagnóstico integral. La integración de datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos obtenidos a partir de fluidos biológicos maternos y fetales podría permitir evaluaciones diagnósticas y pronósticas más robustas y personalizadas de la salud neonatal.

Estrategias terapéuticas: de los corticosteroides a la medicina regenerativa en perinatología

El conocimiento sobre la comunicación entre la placenta y el pulmón fetal se ha consolidado como un eje crítico tanto en la investigación traslacional como en la práctica clínica contemporánea. Este campo emergente impulsa el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas que buscan modular mecanismos moleculares específicos, con el objetivo de mejorar los desenlaces cardiopulmonares neonatales y reducir el riesgo de enfermedades crónicas a largo plazo.

• **Corticosteroides prenatales:** La terapia sistémica con corticosteroides continúa siendo una intervención fundamental en obstetricia. Su eficacia está ampliamente validada por su capacidad para acelerar la maduración pulmonar fetal, estimular la síntesis de surfactante y atenuar las respuestas inflamatorias pulmonares, lo que reduce significativamente la incidencia del SDR en neonatos pretérmino [3]. Evidencia adicional sugiere que también pueden inducir modificaciones estructurales y moleculares en la placenta, con posibles repercusiones en la salud respiratoria a largo plazo [8].

• **Modulación de la inflamación placentaria:** Dado el papel central de la inflamación placentaria en la fisiopatología cardiopulmonar neonatal, la intervención dirigida sobre vías inflamatorias específicas representa una frontera terapéutica emergente. Modelos experimentales han demostrado que la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) placentario puede rescatar el desarrollo cardíaco fetal alterado [21]. Asimismo, las células madre me-

senquimales placentarias y sus exosomas están siendo investigados por su potencial inmunomodulador. Estas células han mostrado eficacia en la atenuación de la inflamación y en la inducción de fenotipos antiinflamatorios de macrófagos tipo M2 en modelos de lesión pulmonar, lo que sugiere un abordaje innovador para el tratamiento de trastornos respiratorios neonatales [22].

• **Tratamiento de condiciones maternas subyacentes:** El control óptimo de patologías maternas que comprometen la función placentaria - como la diabetes mellitus o la hipertensión gestacional - constituye una intervención indirecta pero crítica. Su manejo adecuado puede restaurar parcialmente la fisiología placentaria, favoreciendo un entorno intrauterino propicio para el crecimiento fetal y la maduración pulmonar [9].

• **Intervenciones neonatales dirigidas a la HPPRN:** El tratamiento neonatal de la HPPRN se centra en la estabilización hemodinámica y la reducción de la RVP. Las estrategias incluyen oxigenoterapia, administración de vasodilatadores pulmonares como el óxido nítrico inhalado y soporte hemodinámico. La administración de surfactante es esencial en neonatos con SDR. En casos de trastorno del desarrollo pulmonar, las intervenciones buscan prevenir lesiones inducidas por ventilación mecánica y toxicidad por oxígeno, al tiempo que se exploran terapias innovadoras orientadas a fomentar la alveolarización y la angiogénesis posnatal [19].

AVANCES Y HORIZONTES EN LA INVESTIGACIÓN DEL EJE PLACENTA-PULMÓN FETAL

A pesar de los avances en la comprensión del eje placenta-pulmón, numerosos mecanismos moleculares y celulares que regulan esta compleja interacción permanecen aún sin esclarecer [8]. Abordar estas lagunas de conocimiento constituye una prioridad en la investigación biomédica actual, con el objetivo de transformar asociaciones observacionales en relaciones causales definidas y en dianas terapéuticas clínicamente viables.

Comunicación molecular directa placenta-pulmón

Una prioridad clave para la investigación futura es desentrañar las señales moleculares y celulares específicas que median la comunicación directa entre la placenta y el pulmón fetal. Este esfuerzo se orienta hacia la caracterización precisa de la carga molecular contenida en las VE placentarias, la identificación de sus dianas celulares y la elucidación de las rutas de señalización que modulan en las célu-

las pulmonares en desarrollo [16]. El concepto emergente de una “conexión placenta–pulmón”, sustentado en similitudes estructurales y funcionales compartidas entre ambos órganos, ofrece un marco conceptual robusto para profundizar en cómo las patologías placentarias específicas afectan el desarrollo pulmonar fetal [12]. La adquisición de este conocimiento detallado resulta esencial para el diseño racional de intervenciones terapéuticas dirigidas.

Innovación en modelado: de animales a organoides integrados en la investigación perinatal

Los modelos animales, como el ratón y el pez cebra, continúan siendo herramientas fundamentales para explorar los mecanismos moleculares y celulares que subyacen al desarrollo placentario y su influencia sobre los órganos fetales [1]. Como complemento a los estudios in vivo, el desarrollo de sistemas tridimensionales de cultivo de organoides - en particular los organoides trofoblásticos humanos - ha proporcionado una potente plataforma in vitro. Estas estructuras replican aspectos clave del desarrollo placentario, incluida su función como barrera y el transporte transplacentario de moléculas bioactivas [23]. De forma análoga, los organoides pulmonares permiten investigar la formación de tipos celulares específicos, la morfogénesis ramificada y la compleja interacción celular que impulsa el desarrollo pulmonar [24].

Una prioridad emergente en la investigación biomédica es el desarrollo de modelos de cocultivo o de organoides integrados, que repliquen con mayor fidelidad la comunicación funcional entre la placenta y el pulmón fetal en condiciones in vitro. Estos sistemas avanzados permitirán estudiar de forma controlada las interacciones celulares y moleculares entre ambos órganos, y serán fundamentales para la realización de estudios de alto rendimiento orientados al cribado de compuestos terapéuticos dirigidos.

Investigación traslacional: del laboratorio a la clínica perinatal

La investigación traslacional desempeña un papel clave en la integración de los hallazgos científicos con su aplicación clínica. La validación rigurosa de biomarcadores placentarios - incluidas las VE, los miARN, los factores angiogénicos y los marcadores de estrés oxidativo - en cohortes amplias y heterogéneas resulta esencial para establecer su valor diagnóstico, pronóstico y de estratificación del riesgo en enfermedades neonatales [1].

Estos esfuerzos deben orientarse al desarrollo de intervenciones terapéuticas que modulen la función placentaria o su señalización fetal, con el objetivo de prevenir o mitigar la aparición y severidad de patologías respiratorias y cardiovasculares neonatales [1]. Esto requiere evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de intervenciones prenatales - como los corticosteroides o las terapias antiinflamatorias - tanto sobre la funcionalidad placentaria como sobre los desenlaces cardiopulmonares postnatales [8].

Perspectivas futuras

Es necesario profundizar en la comprensión del eje intestino materno–placenta y su posible influencia sobre el sistema inmunitario fetal, así como en los procesos de colonización microbiana pulmonar, especialmente a la luz de investigaciones recientes que desafían la idea de un ambiente pulmonar estéril durante la vida intrauterina [25,26].

Resulta esencial profundizar en el estudio del dimorfismo sexual fetal, con especial atención a las diferencias biológicas específicas por sexo en las adaptaciones placentarias y en las respuestas fetales frente a entornos intrauterinos adversos, ya que existen evidencias sólidas de que fetos masculinos y femeninos reaccionan de manera diferenciada ante condiciones gestacionales desfavorables [21].

Con el avance continuo de tecnologías emergentes, resulta imprescindible examinar de forma rigurosa sus implicaciones éticas, asegurando que el desarrollo científico se lleve a cabo dentro de marcos normativos transparentes, responsables y socialmente aceptables [23].

Para avanzar en la comprensión del eje placenta–pulmón, la investigación futura debe trascender los enfoques monofactoriales y adoptar estrategias basadas en biología de sistemas integrados. Esto implica la combinación de datos multiómicos obtenidos de cohortes clínicas con evidencia generada a partir de organoides funcionales y modelos animales. Esta perspectiva permitirá delinear con mayor precisión el eje materno–placentario–fetal y su repercusión sobre la salud cardiopulmonar. No obstante, numerosos mecanismos implicados en la comunicación placenta–pulmón permanecen poco caracterizados [8], lo que hace imprescindible dirigir los esfuerzos hacia su elucidación, con el objetivo de avanzar desde asociaciones observacionales hacia mecanismos causales definidos y la identificación de dianas terapéuticas específicas.

CONCLUSIÓN

La placenta, como órgano dinámico, no solo regula activamente el desarrollo embrionario, sino que también ejerce una influencia profunda y duradera sobre la salud cardiopulmonar neonatal y la susceptibilidad a enfermedades futuras. La comunicación funcional entre la placenta y los pulmones fetales - mediada por hormonas, factores de crecimiento y VE - resulta esencial para una maduración pulmonar adecuada y una transición eficaz hacia la respiración autónoma tras el nacimiento.

Alteraciones en este eje, derivadas de insuficiencia placentaria, inflamación intrauterina, trastornos hipertensivos del embarazo o diabetes mellitus gestacional, pueden desencadenar diversas complicaciones respiratorias adversas, incluyendo RCIU, DBP e HPPRN. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes involucran habitualmente hipoxia fetal crónica, desregulación de vías angiogénicas y modificaciones en la carga exosomal, con efectos directos sobre la arquitectura y funcionalidad del pulmón fetal en desarrollo.

El progreso en el conocimiento de este eje está estimulando el diseño de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. En este contexto, los biomarcadores emergentes ofrecen oportunidades prometedoras para la estratificación temprana, mientras que los enfoques terapéuticos tienden cada vez más hacia intervenciones prenatales que modulen directamente la función placentaria, con el objetivo de prevenir o mitigar las alteraciones pulmonares antes del nacimiento, evitando así depender exclusivamente del tratamiento postnatal de complicaciones ya establecidas.

REFERENCIAS

- [1] Kramer AC, Jansson T, Bale TL, Powell TL. Maternal-fetal cross-talk via the placenta: influence on offspring development and metabolism. *Development*. 2023;150(20):dev202088.
- [2] Kalisch-Smith JI. Feto-placental blood vessel development. *Development*. 2025;152(11):dev204838.
- [3] Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol*. 2018;9:1091.

- [4] Mendelson CR, Montalbano AP, Gao L. Fetal-to-maternal signaling in the timing of birth. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;170:19-27.
- [5] El Agha E, Iber D, Warburton D. Editorial: Branching morphogenesis during embryonic lung development. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:728954.
- [6] Natanson-Yaron S, Anteby EY, Greenfield C, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Hochner-Celnikier D, et al. FGF 10 and Sprouty 2 modulate trophoblast invasion and branching morphogenesis. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(7):511-9.
- [7] Kang M, Blenkinsop C, Chamley LW. The biodistribution of placental and fetal extracellular vesicles during pregnancy following placentation. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(5):385-399.
- [8] Netsanet A, Seedorf GJ, Abman SH, Taglauer ES. Antenatal steroids enhance long-term neonatal lung outcomes and are associated with placental alterations in experimental chorioamnionitis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2025;328(1):L197-L205.
- [9] Preston M, Hall M, Shennan A, Story L. The role of placental insufficiency in spontaneous preterm birth: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;295:136-142.
- [10] Nüsken E, Appel S, Saschin L, Kuiper-Makris C, Oberholz L, Schömig C, et al. Intrauterine growth restriction: Need to improve diagnostic accuracy and evidence for a key role of oxidative stress in neonatal and long-term sequelae. *Cells*. 2024;13(6):501.
- [11] Goldstein JA, Gallagher K, Beck C, Kumar R, Gernand AD. Maternal-fetal inflammation in the placenta and the developmental origins of health and disease. *Front Immunol*. 2020;11:531543.
- [12] Parsons A, Netsanet A, Seedorf G, Abman SH, Taglauer ES. Understanding the role of placental pathophysiology in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022;323(6):L651-L658.

- [13] Jain VG, Parikh NA, Rysavy MA, Shukla VV, Trotta M, Jobe A, et al. Histological chorioamnionitis increases the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(10):1272-1275.
- [14] Sahni M, Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. *Mol Cell Pediatr*. 2021;8(1):21.
- [15] Yang M, Chen BL, Huang JB, Meng YN, Duan XJ, Chen L, et al. Angiogenesis-related genes may be a more important factor than matrix metalloproteinases in bronchopulmonary dysplasia development. *Oncotarget*. 2017;8(12):18670-18679.
- [16] Chen P, Gu M, Wan S, Jiang X, Zhang F, Li Y, et al. Gestational diabetes mellitus impedes fetal lung development through exosome-dependent crosstalk between trophoblasts and lung epithelial cells. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:641-657.
- [17] Sankaran D, Lakshminrusimha S. Pulmonary hypertension in the newborn- etiology and pathogenesis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(4):101381.
- [18] Fandiño J, Toba L, González-Matías LC, Diz-Chaves Y, Mallo F. Perinatal Undernutrition, metabolic hormones, and lung development. *Nutrients*. 2019;11(12):2870.
- [19] Kaplish D, Vagha JD, Rathod S, Jain A. Current pharmaceutical strategies in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): A comprehensive review of therapeutic agents. *Cureus*. 2024;16(9):e70307.
- [20] Vornic I, Buciu V, Furau CG, Gaje PN, Ceausu RA, Dumitru CS, et al. Oxidative stress and placental pathogenesis: A contemporary overview of potential biomarkers and emerging therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12195.
- [21] Ward EJ, Bert S, Fanti S, Malone KM, Maughan RT, Gkantsinikoudi C, et al. Placental inflammation leads to abnormal embryonic heart development. *Circulation*. 2023;147(12):956-972.
- [22] Nie Z, Fan Q, Jiang W, Wei S, Luo R, Hu H, et al. Placental mesenchymal stem cells suppress inflammation and promote M2-like macrophage polarization through the IL-10/STAT3/NLRP3 axis in acute lung injury. *Front Immunol*. 2024;15:1422355.
- [23] Schäffers OJM, Gribnau J, van Rijn BB, Bunnik EM. Ethical considerations for advancing research using organoid models derived from the placenta. *Hum Reprod Update*. 2025;31(4):392-401.
- [24] Liberti DC, Morrissey EE. Organoid models: assessing lung cell fate decisions and disease responses. *Trends Mol Med*. 2021;27(12):1159-1174.
- [25] Tirone C, Pezza L, Paladini A, Tana M, Aurilia C, Lio A, et al. Gut and lung microbiota in preterm infants: immunological modulation and implication in neonatal outcomes. *Front Immunol*. 2019;10:2910.
- [26] Willis KA, Stewart JD, Ambalavanan N. Recent advances in understanding the ecology of the lung microbiota and deciphering the gut-lung axis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(4):L710-L716.