

Terapèutica fetal*

X. Trias i Vidal de Llobatera**, S. Salcedo i Abizanda***

** Conseller de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya.

*** Cap de Secció de Cures Intensives Neonatals i Perinatologia.

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Intentar descriure els avenços que s'han produït en l'àmbit de la medicina perinatal al llarg de les últimes dècades requeriria probablement l'esforç de múltiples ponents i tota l'atenció del simposi. Per això centraré la meua exposició en un punt al qual s'estan dirigint els esforços de múltiples investigadors en els darrers anys: el tractament prenatal, la consideració del fetus com a pacient, *the unborn patient*.

En la dècada dels anys 50, el professor Ian Donald introduí els ultrasons en l'examen obstètric i permeté l'observació del fetus *in utero*, en qualsevol moment de la gestació i tantes vegades com calgués, sense risc per a aquell ni incomoditat per a la mare.

En la segona meitat de la dècada dels 80 s'han produït grans avenços en els àmbits del diagnòstic prenatal i la medicina fetal (Fig. 1). El gran desenvolupament experimentat en l'aplicació tècnica dels ultrasons permet la visualització en alta resolució de l'anatomia fetal amb equipaments estàndard. Gràcies a aquests avenços hem assistit al desenvolupament de diverses tècniques, d'agressivitat variable, que han permès accedir al diagnòstic prenatal de nombroses malalties, i també a una valoració més ajustada del grau de maduresa i benestar del fetus *in utero*. Ens han permès de comprendre millor la patogènia, i sobretot la patocronia, d'algunes de les malalties que es desenvolupen en el claustre matern. Una de les conseqüències d'aquests assoliments ha estat que nombroses societats, sobretot en el món desen-

volupat, hagin regulat de manera permissiva la interrupció legal de l'embaràs. Però no hem d'oblidar que, recolzant-se en aquells, la comunitat científica va portant a terme lloables esforços per evitar o pal·liar els efectes dels molts factors que poden alterar el desenvolupament prenatal des del moment de la concepció.

Tot i que han estat els recents avenços en la cirurgia fetal els que han suscitat l'atenció del gran públic, cal assenyalar que el tractament fetal *in utero* no és nou. La primera evidència de la capacitat de modificar el risc de la malaltia intrauterina es constatà al final de la dècada dels 40 i començaments de la dels 50 mitjançant l'administració de penicil·lina a les gestants afectes de sífilis. El tractament era preventiu de la malaltia fetal si s'iniciava en el primer trimestre de l'embaràs, o terapèutic quan es duia a terme en èpoques més tardanes de la gestació. Posteriorment es van desenvolupar les tècniques de transfusió intrauterina¹, que van permetre salvar innombrables fetus afectes de malaltia hemolítica *in utero*, i no cal dir la repercussió que va tenir l'administració de gammaglobulina anti-D² a la mare Rh negativa després de donar a llum un fetus Rh positiu, evitant la sensibilització d'aquella per a futurs embarassos.

Malgrat el temps transcorregut des de llavors, cal reconèixer que encara avui en dia són poques les anomalies i malalties que poden ser tractades *in utero* d'una manera eficaç. Durant les dècades dels 70 i 80 es van fer nombrosos intents per aplicar tècniques de correcció quirúrgica *in utero* a diversos tipus de malformacions congènites. Al final van culminar amb èxit en el tractament d'alguns casos d'hèrnia diafragmàtica congènita³, però les dificultats han estat i són tan grans que limiten l'aplicació d'aquestes tècniques a uns pocs centres, i de manera pràcticament experimental. Els avenços més espectaculars i importants s'han desenvolupat en el camp del tractament farmacològic⁴ i les esperances futures descansen en el desenvolupament i en l'aplicació de la terapèutica gènica⁵.

L'aproximació terapèutica al fetus es pot abordar des de diferents fronts (Taula I):

– Administració de fàrmacs: a través de la placenta (administració a la mare), a través del lí-

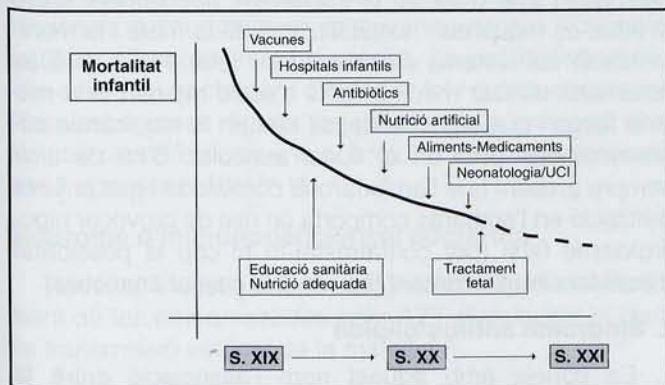


Fig. 1. Factors que han influït en l'evolució de la mortalitat infantil

* Conferència pronunciada a Ciutat del Vaticà el 25.11.1994 amb motiu de la IX Conferència Internacional *Homo vivens est gloria Dei*.

TAULA I
TRACTAMENT FETAL

- a) Fàrmacs
- b) Hemoderivats
- c) Cirurgia fetal
- d) Tractament gènic

quid amniòtic o directament en injecció a l'organisme fetal (intraperitoneal, intravascular).

- Tècniques de transfusió d'hemoderivats al fetus.
- Tècniques quirúrgiques: col·locació de derivacions que evitin la conseqüència de l'augment de pressió en una cavitat tancada, tècniques quirúrgiques correctores.
- Terapèutica gènica.

Administració de fàrmacs a través de la mare o directament al fetus

El tractament farmacològic prenatal permet d'abordar diferents patologies (Taula II).

TAULA II
TRACTAMENT FETAL AMB FÀRMACS

- 1) Revertir fisiopatologia
- 2) Profilaxis/tractament infeccions
- 3) Tractament metabòlic
- 4) Bloqueig SRE fetal

A. Revertir alteracions fisiopatològiques.

- 1. Tractament de les arítmies cardíques
- 2. Síndrome antifosfolípida
- 3. Tractament del sofriment fetal intrapart amb betamimètics.

B. Tractament farmacològic per prevenir i/o guarir les lesions secundàries a la infecció fetal o perinatal.

C. Tractament metabòlic per induir o revertir modificacions fisiopatològiques.

- 1. Tractament de les malalties fetals tiroïdals (Fig. 2)
- 2. Prevenció d'anomalies estructurals
- 3. Prevenció d'anomalies bioquímiques
- 4. Prevenció de la prematuritat amb inducció simultània de la maduració fetal i amb això prevenció de les patologies que hi són associades més sovint: malaltia de la membrana hialina, hemorràgia peri i intraventricular i enterocolitis necrotitzant. Secundàriament es produirà un descens en la incidència de



Fig. 2.

la complicació més freqüent de la ventilació mecànica en el nounat: la displàsia broncopulmonar.

- 5. Prevenció de la hiperbilirubinèmia postnatal.

D. Bloqueig del sistema reticuloendotelial fetal mitjançant l'administració de dosis elevades de gammaglobulina intravenosa a la gestant.

A. Revertir alteracions fisiopatològiques

1. Tractament de les arítmies cardíques

Les conseqüències de les taquiarítmies fetals són ben conegudes (insuficiència cardíaca congestiva, hidropesia fetal i mort fetal)⁶. L'administració a la mare de digital o verapamil sol ser eficaç sempre que s'iniciï abans que apareguin signes d'hidropesia en el fetus (com a conseqüència d'aquella, s'altera el pas transplacentari dels fàrmacs i aquests perden eficàcia). En aquests casos es pot intentar la instil·lació dels medicaments directament en el peritoneu fetal⁷ o bé, d'una manera encara més eficaç, directament a través dels vasos umbilicals⁸.

El tractament a través de la placenta (digital, verapamil, quinidina, amiodarona) es pot fer en règim ambulatori, però quan s'ha d'aplicar el tractament directament sobre el fetus es requereix l'hospitalització de la mare i la monitorització del sistema cardiovascular fetal. Per a això es recomana utilitzar medicaments d'acció ràpida i vida mitjana llarga i que siguin eficaços tant en la taquicàrdia supraventricular com en el flutter auricular. S'ha de tenir sempre present que l'amiodarona conté iode i que la seva utilització en l'embaràs comporta un risc de provocar hipotiroidisme fetal (per contrarestar-lo hi cap la possibilitat d'instil·lar simultàniament tiroxina a la cavitat amniòtica).

2. Síndrome antifosfolípida

Es coneix amb aquest nom l'associació entre la presència d'anticoagulant lúpic i anticossos anticardiolípinas en sèrum matern i la incidència de pèrdues fetals (fonamentalment al final del segon trimestre), púrpura

trombocitopènica idiopàtica o trombosi⁹. S'ha intentat diverses aproximacions terapèutiques al problema utilitzant diferents combinacions de prednisolona, dosis baixes d'aspirina, immunoglobulines i heparina. Amb qualsevol dels tractaments esmentats persisteix un risc de pre-eclàmpsia, part prematur i trombosi, però s'ha aconseguit elevar la supervivència neonatal des del 40 al 73%¹⁰.

3. Tractament del sofriment fetal intrapart amb betamimètics

L'administració a la mare de ritodrine en perfusió contínua endovenosa permet la correcció de l'acidosi en el 75% dels fetus en els quals es detecten signes de sofriment fetal intrapart (pH en sang obtinguda de la part fetal presentada inferior a 7,25)¹¹. Això permet, en primer lloc, que els processos d'adaptació del fetus a la vida extrauterina es desenvolupin amb normalitat i, en segon lloc, reduir el nombre de cesàries indicades per aquell motiu.

B. Tractament farmacològic per prevenir i/o guarir les lesions secundàries a la infecció fetal o perinatal

Tètan

És conegut de tothom que la vacunació de l'embarassada enfront del tètan i el subsegüent pas d'anticossos al fetus constitueix el mètode més eficaç de prevenir el tètan *neonatorum*, que encara avui és una de les principals causes de mort neonatal en els països del Tercer Món¹².

Sífilis

El 40-50% de les embarassades afectes de sífilis patien les conseqüències gestacionals de la malaltia (part prematur, mort fetal intraúter i/o sífilis congènita). Com assenyalàvem abans, el tractament de la lues en la gestant va ser la primera terapèutica eficaç aplicada a les malalties fetals *in utero*. Tot i que en les últimes dècades s'ha qüestionat la relació cost-benefici de la investigació sistemàtica de la malaltia en les gestants, la recent tendència a l'augment en la seva incidència¹³ sembla justificar el manteniment d'aquella. La penicil·lina continua essent el tractament d'elecció, tot i que darrerament s'han recomanat règims terapèutics més enèrgics que els utilitzats clàssicament, sobretot si coexisteix infecció per *Treponema* i VIH^{14, 15}.

Síndrome d'immunodeficiència adquirida

Recents investigacions suggereixen que el tractament de les embarassades amb AZT disminueix la taxa de transmissió vertical de la malaltia¹⁶.

Toxoplasmosi

Quan es desenvolupa una primoinfecció toxoplasmosica durant l'embaràs el risc d'afectació fetal és

aproximadament d'un 40%, i es desenvolupa la clàssica tríade d'hidrocefàlia, coriorretinitis i calcificacions intracranials i moltes vegades graus variables de paràlisi cerebral entre els supervivents¹⁷.

El tractament consisteix en l'administració d'espíramicina (3 g/dia) després de la confirmació de la primoinfecció materna. En els casos en què es confirmi la infecció fetal es faran tractaments en cicles de tres setmanes alternant espíramicina, pirimetamina amb àcid folínic i sulfadiazina¹⁸.

Infecció per estreptococ beta-hemolític del grup B (EGB)

L'EGB és actualment l'agent causal més freqüent en la patologia infecciosa sistèmica perinatal. Es pot intentar interrompre la transmissió vertical de la colonització i/o infecció mitjançant l'administració intrapart d'ampicil·lina intravenosa a la mare colonitzada en la qual incideixen, a més factors perinatals que augmenten el risc (part prematur, ruptura prolongada de les membranes ovulars i febre intrapart) o en els antecedents de la qual consti un noutat previ afectat de septicèmia perinatal per EGB¹⁹.

Infeccions per *Haemophilus influenzae* tipus b (Hib)

Recentment s'ha acceptat al nostre país el registre de la vacuna enfront de l'Hib. Hem de recordar que malgrat estar associada al toxoide diftèric o tetànic, la seguretat del seu efecte immunogènic només s'aconsegueix, abans del primer any de vida, després de l'administració al lactant de tres dosis de vacuna. L'experiència amb la seva administració a l'embarassada és que els nivells passius d'anticossos que s'aconsegueixen a nivell fetal confereixen protecció al noutat i al lactant fins almenys 12 mesos de vida. Això permetria reduir el nombre de dosis a administrar i, a més, cobriria el període de desprotecció dels primers mesos de vida²⁰.

C. Tractament metabòlic per induir o revertir modificacions fisiopatològiques

1. Tractament de les malalties tiroïdals fetals

Durant una gestació normal, el tiroide fetal es desenvolupa amb independència de la influència de factors materns.

Quan la gestant és afectada d'una malaltia de Graves, el pas transplacentari d'immunoglobulines estimulants del tiroide pot ocasionar un greu quadre de tireotoxicosi fetal (retard de creixement intrauterí, hidropesia fetal, part prematur i mort perinatal). El pas transplacentari de medicaments antitiroïdals administrats a la mare pot donar lloc a un quadre d'hipotiroïdisme fetal. El control de les concentracions maternes d'hormones tiroïdals, juntament amb el control del creixement fetal, la freqüència cardíaca²¹ i el perfil biofísic²² fetals s'han utilitzat per intentar guiar el tractament matern. Recentment s'ha

recomanat el mesurament dels paràmetres de la funció tiroïdal en sang fetal²³.

2. Prevenció d'anomalies estructurals

Hiperplàsia suprarenal congènita

S'ha demostrat que l'administració de dexametasona a la mare gestant suprimeix l'activitat de la suprarenal fetal i amb això la virilització dels fetus femelles afectes de dèficit de 21-hidroxilasa²⁵. En les gestacions de risc s'inicia el tractament matern amb 1-1,5 mg diaris de dexametasona a partir de la setena setmana de gestació²⁶, el qual es prolonga fins a la identificació del sexe del fetus (ultrasons o cariotip) i es continua l'administració del fàrmac únicament en els casos de fetus de sexe femení.

Defectes del tub neural

Estudis en animals suggereixen que els defectes del tub neural poden ser secundaris a diversos dèficits en minerals i vitamines. Diversos estudis^{27, 28} suggereixen que l'administració de diverses vitamines i minerals (i probablement la sola administració d'àcid fòlic) pot reduir la incidència de defectes del tub neural en famílies amb un o més casos previs.

3. Prevenció d'anomalies bioquímiques

Acidèmia metilmalònica

L'acidèmia metilmalònica es relaciona amb un dèficit funcional de vitamina B₁₂. Entre les diverses etiologies s'inclouen defectes en la metilmalonil-coA mutasa o en el metabolisme de la vitamina B₁₂ a la seva forma coenzimàtica activa, l'adenosilcobalamina. Alguns pacients responen a l'administració de grans dosis de vitamina B₁₂ i s'ha descrit l'eficàcia de l'inici prenatal del tractament²⁹.

Deficiència múltiple de carboxilasa

La deficiència múltiple de carboxilasa és un error innat del metabolisme en el qual existeix una activitat deficient de tots els enzims mitocondrials dependents de la biotina. S'ha descrit l'eficàcia del tractament prenatal amb biotina^{30, 31}.

4. Prevenció de la prematuritat procedint simultàniament a la inducció de la maduració fetal i amb això la prevenció de les patologies que hi són associades més sovint: malaltia de la membrana hialina, hemorràgia peri i intraventricular, enterocolitis necrotitzant i displàsia broncopulmonar

Des dels primers treballs de Liggins i Howie³² demostrant l'eficàcia de l'administració de corticoesteroides a la mare per a la inducció de la maduració dels pneumòcits tipus II i la subsegüent capacitat per a la síntesis de factors tensioactius a nivell alveolar, han estat nombrosos els treballs que confirmen aquella i fins i tot un clar efecte beneficiós pel que fa a la disminució en la incidència i/o gravetat de l'hemorràgia peri i intraventricular, enterocolitis i displàsia broncopulmonar (Fig. 3)^{33, 34}.

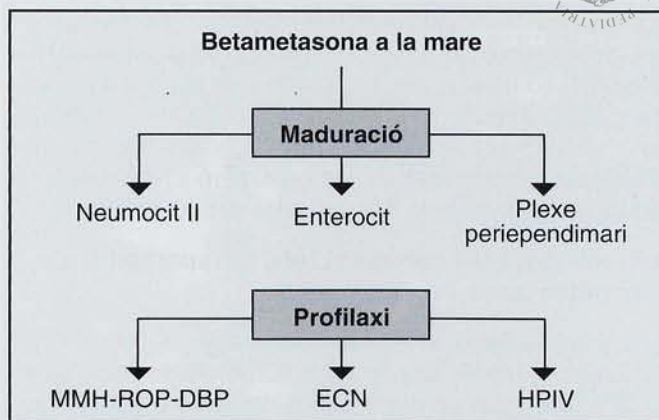


Fig. 3. Efectes beneficiosos de la betametasona administrada a la mare. MMH: malaltia membrana hialina; ROP: retinopatia del prematur; DBP: displàsia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrotitzant; HPIV: hemorràgia peri i intraventricular.

Fins fa uns quants anys s'insistia que l'administració de corticoesteroides a la mare solament era indicada entre les setmanes 28 i 34 de la gestació. Treballs recents suggereixen que l'efecte beneficiós es pot observar a partir de la setmana 24 i els 500 grams de pes³⁶.

Únicament queda algun dubte sobre el possible efecte perjudicial de l'administració materna de corticoesteroides en tres circumstàncies:

- Gestants afectes de proteïnúria greu i hipertensió arterial: s'hi ha descrit un augment de la taxa de mortalitat intraúter després de l'administració de corticoesteroides per accelerar la maduració del pulmó fetal³⁷.
- Gestants afectes de diabetis *mellitus* en els fetus de les quals s'han descrit una resistència relativa del pulmó a efecte maduratiu dels corticoesteroides degut a la hiperinsulinèmia³⁸. Cal tenir en compte que l'administració de corticoesteroides pot complicar el control de la glucèmia materna.
- En els embarassos complicats amb un quadre de retard de creixement intrauterí cal tenir en compte que l'ús de corticoesteroides comporta un augment en el risc que el nou-nat desenvolupi una hipoglucèmia greu durant el període neonatal.

En tots aquests casos es pot intentar d'utilitzar fàrmacs alternatius per a la inducció de la maduració del pulmó fetal: ambroxol³⁹ i TRH⁴⁰. Malauradament l'ambroxol requereix, per ser eficaç, una administració prolongada (cinc dies), període del qual no es disposa sempre per poder retardar l'expulsiu. El TRH únicament s'ha mostrat eficaç en associació amb els corticoesteroides.

5. Prevenció de la hiperbilirubinèmia postnatal

S'ha intentat accelerar, sense massa èxit, la maduració del sistema glucuronil-transferasa hepàtic per evitar la hiperbilirubinèmia neonatal mitjançant l'administració de fenobarbital a la mare durant els dies immediatament anteriors al part⁴¹.

D. Bloqueig del sistema reticuloendotelial fetal mitjançant l'administració de dosis elevades de gammaglobulina intravenosa a la gestant

En els casos d'isoimmunització afectant tant la sèrie eritrocitària com la plaquetària s'ha intentat evitar l'hemocàtèresi dels elements formes bloquejant el SRE del fetus mitjançant l'administració de grans quantitats d'IgG intravenosa a través de la mare ^{42, 43}.

Tècniques de transfusió d'hemoderivats al fetus

A. Anèmia hemolítica per isoimmunització

Els primers intents de transfondre hemoderivats al fetus es van desenvolupar en la dècada dels 60. Liley ¹ feia la injecció intraperitoneal sota control fluoroscòpic, mentre que Adamsons ⁴⁴ l'efectuava mitjançant accés directe a un vas després de la pràctica d'una histerotomia. Aquesta darrera tècnica comportava una elevada morbiditat per la qual cosa va ser abandonada ràpidament. La introducció de la fetoscòpia ⁴⁵ va permetre la transfusió a través dels vasos umbilicals sota control visual directe. Actualment el mètode d'elecció és la injecció a la vena umbilical mitjançant una agulla introduïda percutàniament i guiada mitjançant control ultrasonogràfic (Fig. 4) ⁴⁶.

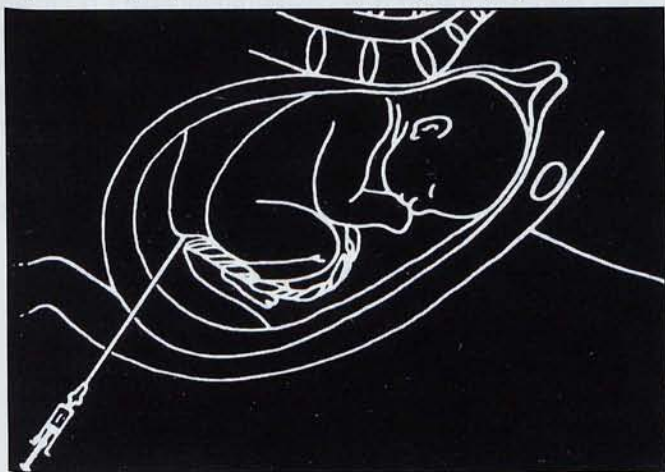


Fig. 4. Funiculocentesi

La supervivència dels fetus afectes de formes greus de malaltia hemolítica perinatal ha millorat de manera espectacular (fins i tot en els casos d'hidropesia s'aconsegueix salvar el 80-90% dels fetus). S'administra sang O Rh negativa, irradiada, citomegalovirus negativa, compatible amb la sang materna i amb un hematòcrit entre 70-80%.

B. Anèmia posthemorràgica (hemorràgia fetomaterna)

Els casos d'hemorràgia fetomaterna massiva poden ocasionar anèmia fetal greu, hidropesia i finalment abo-

car a la mort del fetus ⁴⁷. Es pot intentar el tractament mitjançant transfusió intrauterina, però només tindrà èxit si cessa l'hemorràgia fetomaterna ⁴⁸.

C. Anèmia posthemorràgica (transfusió fetofetal)

Es presenta l'alteració en el 4-26% de totes les gestacions gemel·lars monoorials. La mortalitat perinatal en el curs del segon trimestre oscil·la entre el 80-100% ⁴⁹. S'ha intentat, sense èxit, el tractament mitjançant sagnies repetides del bessó receptor i transfusions al donant ⁵⁰.

D. Anèmia aplàsica per infecció per parvovirus humà B 19

La infecció fetal se sol desenvolupar de 2-10 setmanes després de la materna i pot causar greus quadres d'anèmia, hidropesia i fins i tot la mort fetal ⁵¹. Atès que el curs de la infecció és autolimitat i l'alteració medul·lar reversible, constituïria una de les principals indicacions de la transfusió intrauterina, mantenint la capacitat de transport d'oxigen en límits suficients en espera de la recuperació de l'activitat hematopoietica fetal ⁵².

E. Trombocitopènia isoimmune

Es presenta en 1:5.000 embarassos i s'acompanya d'hemorràgia intracranial en el 20-35% dels fetus afectes. Els anticossos antiplaquetaris materns travessen la placenta de manera anàloga a com ho fan en la malaltia Rh. L'administració repetida de plaquetes al fetus mitjançant cordocentesi s'ha mostrat eficaç per evitar les complicacions hemorràgiques i arribar a assolir la maduresa pulmonar ⁵³. La curta vida mitjana de les plaquetes obliga a repetir el nombre de transfusions, amb el risc que això comporta, per la qual cosa s'ha intentat de bloquejar el sistema reticuloendotelial del fetus mitjançant l'administració d'altres dosis d'IgG a través de la mare (1 g/kg/setmana) ⁴³. Aquesta terapèutica no sempre és eficaç, raó per la qual cal controlar la xifra de plaquetes fetals mitjançant cordocentesi i, si s'observa que no augmenta, es procedeix a transfondre ⁵³.

F. El futur: trasplantació de medul·la òssia al fetus

És possible que en un futur no massa llunyà la terapèutica genètica de cèl·lules somàtiques sigui una realitat. De fet, s'ha intentat de trasplantar cèl·lules de medul·la òssia Rh negatives en casos greus d'isoimmunització Rh, per bé que no s'ha aconseguit que l'empelt agafés ⁵⁴.

El gran desenvolupament de les tècniques de diagnòstic prenatal ha afavorit una més fàcil i segura administració d'agents terapèutics al fetus, però en alguns casos encara queden per precisar de manera incontrovertible alguns interrogants:

- Quines són les indicacions precises de cada una de les diferents terapèutiques susceptibles de ser administrades al fetus?
- En quin moment de la gestació cal administrar-les?
- Quina és la via més idònia per fer-ho?

Cirurgia fetal

Dins del camp del tractament quirúrgic fetal hem de distingir dos grans apartats:

- Les tècniques de col·locació d'una derivació que permetria alleujar l'excés de pressió generat en una cavitat tancada i que s'han fet servir en diverses patologies fetals: ascites, hidrocefàlia, hidrotòrax i síndrome de vàlvules d'uretra posterior. Els resultats de la col·locació de derivacions en casos d'hidrocefàlia i ascites han estat tan desanimadors que són molt pocs els autors que encara en precorritzen l'ús.
- Tècniques de correcció quirúrgica de malformacions greus.

Hidrotòrax fetal

Qualsevol col·lecció líquida intratoràcica pot causar hipoplàsia pulmonar si s'esdevé durant la fase canalicular del desenvolupament. La compressió que s'origina a nivell del cor i de les venes caves pot ocasionar fallada cardíaca i hidropesia. L'acumulació de líquid pot dificultar la deglució i condicionar polihidramni i les complicacions obstètriques que li són secundàries. Per tot això, és evident que la col·locació d'un drenatge que impedeixi l'acumulació del líquid pot tenir conseqüències beneficioses òbvies. Com en el cas de qualsevol altra anomalia congènita cal investigar prèviament el cariotip i l'existència d'altres malformacions concomitants. L'aspiració del líquid pleural acumulat a través d'una agulla guiada per ultrasons facilita la reanimació del nounat, raó per la qual s'ha d'intentar sempre. De vegades passa que l'aspiració inicial és guaridora i el vessament no recidiva⁵⁵. Quan no s'esdevé així cal la col·locació d'un drenatge permanent per evitar la hipoplàsia pulmonar⁵⁶.

També s'ha evitat la hipoplàsia pulmonar mitjançant la col·locació de drenatges pleuro-aminòtics en alguns casos de malformació adenomatoide quística⁵⁷.

Obstrucció del tracte urinari

Un tractament similar ha estat aplicat a algunes malformacions obstructives del tracte urinari, fonamentalment en casos de vàlvules d'uretra posterior^{58, 59}. En aquestes situacions l'oligohidramni condueix a la hipoplàsia pulmonar i l'obstrucció al flux urinari a la displàsia renal.

Cirurgia fetal oberta

Considerant els múltiples i greus riscos que comporta, els criteris que decideixin aplicar la cirurgia fetal oberta han de ser summament estrictes:

- Defecte anatòmic aïllat.
- Fisiopatologia del defecte ben coneguda.
- Història natural del defecte ben coneguda.
- Evolució fatal del defecte sense tractament.
- Riscos de la intervenció inferiors als del defecte deixat evolucionar sense tractament.
- Bons resultats de la cirurgia fetal per a l'esmentat defecte en l'animal d'experimentació.

Després d'aplicar tots aquests criteris, queden molt poques anomalies congènites en què poder indicar les tècniques de cirurgia fetal.

Harrison i col·laboradors han comunicat la seva experiència en la correcció intraúter de l'hèrnia diafragmàtica congènita i tot i que en alguns casos el procediment s'ha acabat amb èxit³, els resultats globals no són massa esperançadors. Per bé que les conseqüències maternes de la intervenció no han estat massa importants, en tots els casos s'ha desencadenat el part de forma prematura. De qualsevol manera, l'experiència ha estat tremendament didàctica. S'ha après que quan el fetge s'ha herniat a l'interior del tòrax, la cirurgia intrauterina és contraindicada, perquè si es reintrodueix el fetge dins de l'abdomen es compromet el flux de la vena umbilical, fins al punt de provocar la mort fetal. En canvi, quan l'estómac roman a la cavitat abdominal i no apareix dilatat, o en aquells casos en què el diagnòstic no s'havia fet en controls previs i s'aprecia per primer cop al final de la gestació, la correcció postnatal serà eficaç i no és justificat el tractament intrauterí.

El tractament *in utero* de la hidrocefàlia (col·locació d'una derivació) també requereix cirurgia fetal oberta i va ser intentat per primer cop a Denver el 1982⁶⁰. Els resultats van ser tan desanimadors que es va desaconsellar la seva pràctica en el segon Annual Meeting of the Fetal Medicine Group el 1985. És dubtós que aquesta tècnica pugui obtenir millors resultats en el futur, ja que la seva aplicació en el camp de l'experimentació animal no millora l'evolució histopatològica del cervell malformat⁶¹.

Els aspectes ètics del tractament quirúrgic *in utero* són múltiples i complexos. Inclouen aspectes relacionats amb els límits de la viabilitat fetal i els drets legals de la mare i el fetus.

Terapèutica genètica

Els avenços experimentats en l'última dècada en la genètica molecular i la tecnologia del DNA recombinant han estat espectaculars i han portat al desenvolupament de tècniques diagnòstiques per a la detecció d'un nombre continuament creixent de trastorns hereditaris monogènics (Taula III)^{62, 63}.

TAULA III TERAPÈUTICA GÈNICA

- Modificació del material genètic existent
- Extracció del material genètic ja existent
- Addició de nou material genètic al ja existent

La tecnologia actual permet la introducció de seqüències gèniques clonades o purificades en cèl·lules de cultius o en cèl·lules d'animals vius i, amb això, corregir defectes monogènics. Sens dubte, el pas següent serà fer la mateixa cosa en éssers humans, ja que la possibilitat de tractar trastorns que no responen a cap altre tipus de terapèutica és summament atractiu.

Abans de poder-la aplicar caldrà aclarir un gran nombre d'incògnites. Els aspectes del tractament genètic no solament han atret l'interès dels biòlegs i metges, sinó també el dels professionals del dret. L'acceptació d'aquest tipus de terapèutica per part del gran públic es veu dificultada, per un costat, per motius de tipus ètic absolutament vàlids i comprensibles, sobretot si tenim en compte que ens trobem encara a les albors d'aquest tipus de tractament. Per un altre costat, la premsa pseudo-científica i la sensacionalista amenacen contínuament amb els riscos potencials que poden comportar els intents de modificar trets, aparences, comportaments... És fonamental considerar el tractament genètic com un tot enormement complex, en el qual s'inclouen diverses variants molt diferents entre elles i, a l'hora de valorar els seus avantatges i inconvenients, s'han de contemplar per separat cadascun d'ells.

Els intents d'aproximació a la teràpia gènica es distriueixen bàsicament en tres nivells:

- Modificació del material genètic existent.
- Extracció de part del material genètic ja existent.
- Addició de material genètic al ja existent.

1. Modificació del material genètic existent

S'ha començat a utilitzar amb èxit en hemoglobínopaties⁶⁴. La 5-azacitidina i altres agents demetilants han aconseguit l'expressió de l'hemoglobina en micos i en humans afectes de beta-talasèmia i drepanocitosi. Els gens per a les hemoglobines A i F es troben en *locus* adjacents en el cromosoma 11. La 5-azacitidina remou el grup metil unit a la citosina en algunes seqüències citosina-guanidina (CG) que actuen normalment com a inhibidors de la transcripció. La demetilació origina un augment en la producció d'Hb F i amb això s'aconsegueix una certa millora clínica. Malauradament els efectes duren poc temps i, a més, els agents demetilants són encara massa tòxics.

2. Extracció de part del material genètic ja existent

Teòricament és possible dur-la a terme sempre unida a la tècnica de la fertilització *in vitro*, perquè per tenir èxit s'ha d'aplicar en l'estadi unicel·lular. Seria indicada, per exemple, en parelles de risc extrem (portadores d'una translocació balancejada del cromosoma 21) i en aquest cas, després d'aconseguir la fertilització *in vitro* de l'òvul, s'hauria de procedir a l'anàlisi immediata del cariotip i a l'extracció del material sobrant si calgués. Avui en dia estem tecnològicament molt lluny de poder aplicar aquest tipus de teràpia gènica.

3. Addició de nou material genètic al ja existent

És la més prometedora de totes les variants de teràpia gènica. Es pot dur a terme a tres nivells^{65, 66}:

- Teràpia gènica de cèl·lules somàtiques*: s'insereix material genètic a les cèl·lules corporals d'un malalt a fi de corregir un defecte genètic.
- Teràpia gènica de cèl·lules germinals*: s'insereix material genètic a les cèl·lules germinals corregint el defecte en el malalt i en els seus descendents.
- Enginyeria genètica d'estimulació*: s'insereix material genètic en un individu normal a fi de millorar certes característiques fisiològiques.

Actualment sembla que únicament seria indicat el primer tipus de teràpia gènica d'addició. La terapèutica gènica de cèl·lules germinals comportaria el risc de transmetre material genètic alterat a les següents generacions.

La *terapèutica gènica de cèl·lules somàtiques* suposa la introducció de material genètic normal obtingut per tècniques recombinants en el genoma de les cèl·lules somàtiques d'un malalt. Això tindria aplicació en diverses malalties: hemoglobinopaties, immunopaties, errors innats del metabolisme, coagulopaties, endocrinopaties, et

Quines condicions hauria de reunir una malaltia per ser subsidiària de tractament genètic?

1. Tractar-se d'una malaltia prou greu i incapacitant per poder justificar de rebre un tractament experimental.
2. El tractament genètic ha de ser capaç de revertir la simptomatologia de la malaltia.
3. La malaltia ha de ser corregible mitjançant la inserció de material genètic a les cèl·lules de la medul·la òssia, ja que aquestes constitueixen l'únic teixit susceptible de ser extret, tractat *in vitro* i reintroduït a l'ésser humà amb èxit.
4. El trastorn ha de ser degut a una alteració monogènica.
5. El trastorn ha de ser causat per un gen conegut, identificable i clonable.

6. S'ha de disposar d'un mètode segur i eficaç per introduir el gen clonat a les cèl·lules a tractar.

Els problemes de la transplantació al·logènica de medul·la òssia (insuficient quantitat de donants histocompatibles, reacció empelt contra hoste, necessitat d'ablació completa limfoide i hematopoiètica pretransplantació) quedarien esquivats amb la utilització de medul·la òssia autòloga tractada amb inserció gènica.

Amb tota seguretat no trigarem gaire anys a disposar d'aquestes terapèutiques perfectament regulades i ordenades en la seva indicació i aplicació. Això ens permetrà d'oferir una possibilitat de tractament eficaç a moltes gestants que en aquest moment opten per la interrupció de l'embaràs⁶⁷.

Agraïments

Volem agrair l'aportació d'una gran part de la iconografia presentada durant la conferència als Drs. Xavier Lucaya, Lluís Cabero, Ferran A. Moraga, Elena Carerras, Miquel Gusinyer, Enric Sarret, Juan-José Gil i Gregorio Peguero (Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona).

Bibliografia

- Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J*, 1963; 2: 1107-9.
- Zipursky A. The universal prevention of Rh immunization. *Clin Obstet Gynecol*, 1971; 14: 869.
- Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT et al.: Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1582-4.
- Evans MI, Drugan A, Manning FA et al. Medical fetal therapy. En: Evans MI (ed): *Reproductive risks and prenatal diagnosis*. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1992; 236.
- Anderson WF. Gene therapy. En: Evans MI, Fletcher JC, Dixler AO, Schulman JC (eds). *Fetal diagnosis and therapy: science, ethics and the law*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 421.
- Maxwell DJ, Crawford DC, Curry PVM et al. Obstetric importance, diagnosis and management of fetal tachycardias. *Br Med J*, 1985; 297: 107-10.
- Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R. Intrauterine therapy of fetal tachyarrhythmias: intraperitoneal administration of antiarrhythmic drugs to the fetus in fetal tachycardias with severe hydrops fetalis. *J Perinat Med*, 1988; 16: 39-44.
- Hansmann M, Gembruch U, Bald R et al. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus; a report of 69 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1991; 1: 162-70.
- Reece EA, Gabrielli S, Cullen MT et al. Recurrent adverse pregnancy outcome and phospholipids antibodies. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163: 162-9.
- Branch DW, Silver RM, Blackwell JL et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*, 1992; 80: 614-20.
- Cabero L, Vaz M, Cerqueira J et al. Conservative treatment of intrapartum foetal acidosis with betamimetic agents. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol*, 1988; 28: 185-90.
- Amstey MS. The potential for maternal immunization to protect against neonatal infections. *Seminars in Perinatology*, 1991; 15: 206-9.
- Wise R. Prescribing in pregnancy: antibiotics. *Br Med J*, 1987; 294: 42-6.
- Musher D. Syphilis. En: Ingall D, Klein J (ed): *Symposium on Perinatal Infectious Diseases: Update 1990*. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; 9: 768-9.
- Musher D, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med*, 1990; 113: 872-81.
- CDC Editorial note: Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR*, 1994; 43: 286-7.
- Beatie CP. Congenital Toxoplasmosis. *Br J Obstet Gynecol*, 1984; 91: 417-8.
- RCOG. Prenatal screening for toxoplasmosis in the United Kingdom. Report of a multidisciplinary working party. London: Royal College of Obstetricians & Gynecologists, 1992.
- American Academy of Pediatrics, Committees on Infectious Diseases and on Fetus and Newborn: Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics*, 1992; 90: 775-8.
- Amstel M, Insel R, Muñoz R et al. Fetal-neonatal passive immunization against *H. influenzae* type b. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 153: 607-10.
- Maxwell KB, Kerney KK, Johnson JW et al. Fetal tachycardia associated with intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1980; 55 (Suppl.): 185-225.
- Cove DH, Johnson P. Fetal hypothyroidism: experience of treatment in four siblings. *Lancet*, 1985; i: 430-2.
- Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol*, 1990; 76: 509-12.
- Johnson RL, Finberg H, Perelman AH, Clewell WH. Fetal goiterous hypothyroidism: a new diagnostic and therapeutic approach. *Fetal Ther*, 1989; 4: 141-5.
- Evans MI, Schulman JD. Biochemical fetal therapy. *Clin Obstet Gynecol*, 1986; 29: 523-32.
- Pang S, Pollack MS, Marshall RN, Immken L. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*, 1990; 322: 111-4.
- Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*, 1983; i: 1027.
- Milunsky A. The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects. En: Milunsky A (ed): *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment*. New York: Plenum Press, 1986; 453.
- Ampola MG, Mahoney MJ, Nakamura E et al. Prenatal therapy of a patient with vitamin B responsive methylmalonic acidemia. *N Engl J Med*, 1975; 293: 353-7.
- Roth KS, Yang W, Allen L et al. Prenatal treatment of biotin responsive multiple carboxylase deficiency. *Pediatr Res*, 1982; 16: 126-30.

31. Packman S, Cowan MJ, Golbus MS et al. Prenatal treatment of biotin responsive multiple carboxylase deficiency. *Lancet* I, 1982; 1435-7.
32. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 1972; 50: 515-25.
33. Block MF, Kling OR, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Obstet Gynecol*, 1977; 50: 186-90.
34. Taeusch HW, Frigoletto F, Kitzmiller J et al. Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics*, 1979; 63: 64-72.
35. Doran TA, Swyer P, MacMurray B et al. Results of a double blind study on the use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1980; 136: 313-20.
36. Doyle LW, Permezel MJ, Kitchen WH. Is there a lower limit for birthweight/gestational age and antenatal steroid therapy? *Aust NZJ Obstet Gynecol*, 1992; 32(3): 193-5.
37. Crowley R. Promoting pulmonary maturity. En: Enkin M, Keirse MJNC i Chalmers I (eds). *Effective Care in pregnancy and Childbirth*, Vol 1, 746-64. Oxford, Oxford University Press, 1989.
38. Drury MJ, Greene AT, Stonge JM. Pregnancy complicated by diabetes mellitus: a study of 600 pregnancies. *Obstet Gynecol*, 1976; 49: 519-22.
39. Luerti M, Lazzarin A, Corbella E, Zavattini G. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS). Multicentre controlled study to compare Ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med*, 1987; 15: 227-38.
40. Morales WJ, O'Brien WJ, Angel JL et al. Fetal lung maturation: combined use of corticosteroids and thyrotropin releasing hormone. *Obstet Gynecol*, 1989; 73: 111-6.
41. Thowers SH, McMullin GP. Controlled trial of antenatal barbiturates in rhesus haemolytic disease. *Arch Dis Child*, 1977; 52: 324-5.
42. Rübo J, Albrecht K, Lasch P et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr*, 1992; 121: 93-7.
43. Bussel JP, Berkowitz RL, McFarland JC et al. Antenatal treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1374-8.
44. Adamsons K, Freda VJ, James LS et al. Prenatal treatment of erythroblastosis fetalis following hysterotomy. *Pediatrics*, 1965; 35: 848-55.
45. Rodeck CH, Holman CA, Karnicki J et al. Direct intravascular fetal blood, transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet*, 1981; II: 626-7.
46. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forrestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 153: 655-60.
47. Renaer M, Van de Putte I, Vermeylen C. Massive fetomaternal haemorrhage as a cause of perinatal mortality and morbidity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1976; 6 (3): 125-40.
48. Rouse D, Weiner C. Ongoing fetomaternal haemorrhage treated by serial fetal intravascular transfusion. *Obstet Gynecol*, 1990; 76: 974-5.
49. Gonsulin W, Moise KJ, Kirshon B. Outcome of twin-twin transfusion syndrome diagnosed before 28 weeks gestation. *Obstet Gynecol*, 1990; 75: 214-6.
50. Weiner CP. Diagnosis and treatment of twin-twin transfusion in the mid-second trimester of pregnancy. *Fetal Ther*, 1987; 2: 71-4.
51. Naides SJ, Weiner CP. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non-immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B19 infection. *Prenatal Diagn*, 1989; 9: 105-14.
52. Peters MT, Nicolaides KH. Cordocentesis for diagnosis of human parvovirus infection. *Obstet Gynecol*, 1990; 75: 501-4.
53. Nicolini U, Tannirandorn Y, González P et al. Continuing controversy in alloimmune thrombocytopenia fetal hyperimmunoglobulinemia fails to prevent thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163: 1144-6.
54. Linch DC, Rodeck CH, Nikolaides K et al. Attempted bone marrow transplantation in a 17 week fetus. *Lancet*, 1986; I: 145.
55. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Wilson M. Successful midtrimester thoracocentesis with analysis of the lymphocyte subpopulation in pleural effusion. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 155: 398-9.
56. Rodeck CH, Fisk NM, Fraser D, Nicolini U. Long term in utero drainage of fetal hydrothorax. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1135-8.
57. Clarke SL, Vitale DJ, Minton SD et al. Successful fetal therapy for congenital adenomatoid malformation with second trimester hydrops. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157: 294-5.
58. Harrison MR, Nakayama DK, Noall R. Correction of congenital hydronephrosis in utero. II. Decompression reverses the effects of obstruction of the fetal lung and urinary tract. *J Paed Surg*, 1982; 17: 965-74.
59. Manning FA, Harrison MR, Rodeck CH and the members of the International Fetal Medicine and Surgery Society. Catheters shunts for hydronephrosis. *N Engl J Med*, 1986; 315: 336-40.
60. Clewell, WH, Johnson ML, Meier PR et al. A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. *N Engl J Med*, 1982; 306: 1320-5.
61. Flake AW, Harrison MR. Experimental malformations and its corrections, en CH Rodeck (ed): *Fetal Medicine I*. Oxford: Blackwell Scientific, 1989.
62. Miller WL. Recombinant DNA and the pediatrician. *J Pediatr*, 1981; 99: 1.
63. Antonarakis SE, Phillips JA, Kazazian HH. Genetic disease: diagnosis by restriction endonuclease analysis. *J Pediatr*, 1982; 100: 845.
64. Ley TJ, DeSimone J, Anagnou NP, et al. 5-Azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta-thalassemia. *N Engl J Med*, 1982; 307: 1469-72.
65. Anderson WF. Human gene therapy-scientific and ethical considerations. *J Med Philos*, 1985; 10: 275.
66. Anderson WF. Prospects for human gene therapy in the born and unborn patient. *Clin Obstet Gynecol*, 1986; 29 (3): 586.
67. Prats J, Antich J. Otras aplicaciones de la genética molecular. A: Rodés J i Guardia J (editors): *El manual de Medicina*, Toray-Masson, Barcelona, 1994; 2426-7.