

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Fetuaren terapia ez-inbaditzailea

Egilea:
Olatz Cadarso Etxebarria
Zuzendaria:
Leire Reguero Acebal

© 2022, Olatz Cadarso Etxebarria

Leioa, 2022ko Apirilaren 20

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. TERATOLOGIA.....	1
1.2. TERAPIA FETALA	2
2. HELBURUA	4
3. METODOLOGIA	5
4. EMAITZAK.....	8
4.1. HAURDUNENTZAKO OSAGARRIAK.....	9
4.1.1 Azido folikoa (B9 bitamina)	9
4.1.2. B12 bitamina	9
4.2. FARMAKOAK.....	10
4.2.1. Kortikoideak.....	10
4.2.2. Magnesio sulfatoa	13
4.2.3. Antiaritmikoak	13
4.2.4. Antitiroideoak	14
4.2.5. Hipotentsoreak	14
4.3. TERAPIA BIOLOGIKOAK.....	15
4.3.1. Immunoglobulinak	15
4.4. TERAPIA BERRIAK	18
4.4.1. Ultrasoinu bidezko ablazioa.....	18
5. EZTABAIDA	24
6. ONDORIOAK	30
7. BIBLIOGRAFIA	32

AKRONIMOAK

AMM: azidemia metilmalonikoa.

Anti-SSA antigorputzak: Sjögren sindromeari loturiko antigenoaren A motako antigorputzak.

Anti-SSB antigorputzak: Sjögren sindromeari loturiko antigenoaren B motako antigorputzak.

BBIG: bena barneko immunoglobulinak.

BM: betasona.

DE: desbiderapen estandarra.

DX: dexametasona.

FcRn: jaioberriko Fc hartzailea.

G: gramo.

GGGH: giltzurrun gaineko guruinen hiperplasia.

Hb: hemoglobina.

HIFU: *high intensity focused ultrasound* edo intentsitate altuko ultrasoinu kontzentratua.

HIK: hemorragia intrakraneala.

HTA: hipertentsio arteriala.

Hz: hertzio.

Kg: kilogramo.

L: litro.

Mg: miligramo.

MHG: mintzen haustura goiztiarra.

Mm: milimetro.

MP: megapond.

μs: mikrosegundo.

NSZ: nerbio sistema zentrala.

PIGF: *placental growth factor* edo karenaren hazkuntza faktorea.

PTO: propiltiouraziloa.

RM: erresonantzia magnetikoa.

RMgHIFU: erresonantzia magnetiko bidez gidatutako HIFU.

TKSB: takikardia suprabentrikularra.

TRAP sekuentzia: *twin-reversed arterial perfusion sequence* edo alderantzizko perfusio arterial sekuentzia.

TSH: *thyroid stimulating hormone* edo tiroidearen hormona estimulazailea.

UBT: umetoki barneko transfusioa.

UHA: umetoki-barneko hazkunde atzeratua.

W/cm²: watt zentimetro karratuko.

°C: gradu zentigradu.

11β-HSD1: 1 motako 11β-hidroxisteroide deshidrogenasa.

11β-HSD2: 2 motako 11β-hidroxisteroide deshidrogenasa.

1. SARRERA

1.1. TERATOLOGIA

Teratologia jaio aurreko garapenaren alterazioak eta sortzetiko eragabetasunak edo akatsak (kausak, mekanismo patogenikoak eta agerpenak) aztertzen dituen enbriologiaren eta anatomia patologikoaren adarra da (1). Jaiotzetiko eragabetasunak gorputzeko organoen edo barrutien morfologia akats bakar edo anitzak dira, jaiotzean edo umetoki barruan identifikatzen direnak. Munduko prebalentzia jaioberrien %2-3 artekoa da (2). Hala ere, batzuk ez dira jaioberri aroan antzematen, akats kognitiboak adibidez, beraz diagnostiko epea urte batzuk luzatzekotan prebalentzia %6-7-ra igozten da (2). Espainian, azken hamarkadetan, prebalentzia %2,2 ingurutik %1 ingurura jaitsi da, Euskal Autonomia Erkidegoan %0,9 ingurukoa izanik (2).

Klinikoki, eragabetasun nagusiak eta txikiak bereizten dira. Nagusiak tratamendu mediko zein kirurgikoa behar duten desgaitasun funtzionala eragiten dutenak dira. Asistentzia medikoa behar ez duten eta desgaitasun funtzionala eragiten ez duten akatsak eragabetasun txikiak (< %4) edo aldaera fenotipikoak (> %4) izaten dira (3).

Teratogenoa jaio aurreko garapena aldatu dezakeen eta jaiotzetiko akatsak edo eragabetasunak eragin ditzakeena da (1). Aldagai teratogenoak genetikoak edo ingurumen-faktoreak izan daitezke. Bien arteko elkar ekintzari herentzia faktoreanitzza deitzen zaio eta eragabetasunen %20-25-aren arrazoia izaten da (3). Esan beharra dago jaiotzetiko eragabetasunen %50-60 kausa ezezagunekoa dela (3). Etiologia ezagunen artean, bi multzo desberdintzen dira: lehen mailakoak edo primarioak eta bigarren mailakoak edo sekundarioak.

Lehen mailako eragabetasunak edo primarioak umekiaren garapen prozesuaren berezko akatsak dira, jatorri genetikodunak. Hauen artean, akats kromosomikoek eragabetasunen %6-7-a eta gene mutazioek beste %7-8-a suposatzen dute (3). Eragabetasun kromosomikoen intzidentzia oso handia da, gutxi gorabehera jaioberrien 1/170 (3). Ernalkuntzan prebalentzia askoz altuagoa da, baina umeki galera altua da (berezko haur-galtzeen erdia inguruk kromosomen asaldurak izan ditzake). Down sindromea, 21. trisomia, akats kromosomiko ohikoena da (1/700 jaioberri inguru) (3). Bestalde, gaixotasun monogenikoak edo gene mutazioak gene

bakar batean ematen diren mutazioak dira, eta Mendelen herentzia bidez transmititzen dira. Dena den, sindrome bakoitza mutazio ezberdinen ondorio izan daiteke, eta honi heterogeneotasun genetikoa deritzo. Gene mutazioen adibidea da jaiotzetiko giltzurrun gaineko guruinen hiperplasia (GGGH), intzidentzia jaioberrien 1/15.000-24.000 bitartekoa dena (4).

Asaldura sekundarioak ingurumen-faktoreek bestelako garapen normala oztopatzen dutenean gertatzen dira, desgaitasun orokorra edo garapenaren akats espezifikoak eragiten dituztenak. Ingurumen-faktoreak jaiotzetiko eragabetasunen %7-10-en arrazioa dira (3). Organismoan sartutako (farmakoak, drogak, alkohola, tabakoa, etab.) edo egoera zehatzetan amaren metabolismoak (hipergluzemia, hipertiroidismoa, hiperandrogenismoa, etab.) zein immunitate-sistemak (adbz. immunoglobulinak) sortutako substantzia orokarena zeharkatzeko, umekira iristeko eta garapen enbriologikoa erasateko gaitasuna izan dezake. Era berean, beharrezko substantzien gabeziak ere (adbz. bitaminak) ondorioak izan ditzake. Horretaz gain, amak pairatutako infekzioek eta eraso fisikoek (adbz. erradiazio ionizatzaileak) ere eragabetasunak eragin ditzakete, bai eta faktore mekanikoek ere (banda amniotikoak, haurdunaldi anizkoitzak, oligohidramniosoa, masak, etab.). Umekia faktore hauekiko kalteberagoa da garapenaren hasierako faseetan. Halaber, biki monokorionikoen kasuan, karentzia elkarbanatzeagatik, zirkulazio arazo bereziak eta larriak ager daitezke, umeki-umeki transfusio sindromea (biki monokorionikoen %8-15) eta alderantzizko perfusio arterial sekuentzia kasu (5).

1.2. TERAPIA FETALA

Terapia fetalaren aitzindariari dagokienez, Albert W. Liley-k 1963. urtean lehendabiziko peritoneo barneko transfusio fetala egin zuen, eta, hemendik aurrera, Graham Liggins-ek Obstetrizia ebidentzian oinarritutako medikuntza arloan barneratzea lortu zuen (6). Izan ere, haren ikerketek gaur egun haurdunaldian gehien erabiltzen direnetako terapia farmakologikoen eragina frogatu zuten lehen aldiz. Hauek dira, hain zuzen ere, birrikak heltzeko kortikoideak eta hodi neuralaren akatsak ekiditeko azido folikoa. Horri esker, gaur egun ere kortikoterapia erditze goiztiar ororen maneiuaren oinarri izaten jarraitzen du. 1975. urtean denbora errealeko ultrasoinu irudi teknika sortu zen (7). Bertatik aurrerako ultrasoinuen aurrerapenei

eta diagnostiko genetikorako teknika ez-inbaditzaileen garapenari esker, umeki patologia zabalagoaren ezagupena eta terapia fetalaren interesa piztu izan da.

Terapia fetalak haurdunaldiaren zortzigarren astetik aurrerako eta jaio aurretiko umekiak pairatu ditzakeen eritasunak sendatzeko edo arintzeko neurri oro biltzen ditu, inbaditzailea ala ez-inbaditzailea izan daitekeelarik. Espainiako Medikuntzako Errege Akademiaren arabera (1) metodo diagnostiko edo terapeutiko inbaditzailea azala edo barrunbe organikoren bat zeharkatzera behartzen duena da. Era berean, terapia minimoki inbaditzailea eta terapia inbaditzailea bereizten dira, adibidez, teknika perkutaneoak eta ebakuntza kirurgikoak, hurrenez hurren. Umekiaren bizitza arriskuan jartzen duten zenbait gaitzen kasuan, terapia inbaditzaileak dira aukera bakarra eta emaitza onak izaten dituzte. Halaber, prozesu konplexuagoa da, non anesthesiaren beharra egon ohi den eta iatrogenia eragiteko arriskua ere altuagoa den. Aitzitik, terapia ez-inbaditzaileak seguruagoak izan ohi dira, horregatik, aplikagarriak izatekotan, lehenengo lerroko tratamendua izaten dira. Terapia ez-inbaditzaileez hitz egiten dugunean, gehienbat umekia itu duten eta haurdunari ematen zaizkion tratamendu farmakologikoez ari gara. Dena den, terapia fisikoak ere barne sartzen dira, ultrasoinuak, kasu.

Esan bezala, terapia ez-inbaditzaileak lehenesten dira, sendabide bakarra inbaditzailea denean izan ezik, eta, halere, kasu horietan terapia minimoki inbaditzaileak dira aukerakoak. Beraz, momentuz kirurgikoak baino ez diren gaixotasunentzako aukera ez-inbaditzaileen bilaketaren beharra dago.

2. HELBURUA

Gradu amaierako lan honen helburu nagusia honako hau da: gaur egun umeki zein jaioberrien gaixotasunak tratatzeko dauden jaio aurretiko aukera terapeutiko ez-inbaditzaileak berrikustea eta eguneratzea.

3. METODOLOGIA

Berrikuspen bibliografikoa gauzatzeko, lanaren helburua zehaztu ostean, bilaketa bibliografiko sistematikoa burutu zen. Horretarako hainbat bilatzaile elektronikoa erabili izan ziren unibertsitateko liburutegiaren portalaren bidez, PubMed, Scopus eta Dialnet plus, hain zuzen.

PubMed 1996. urtetik aurrera online erabilgarri dago Estatu Batuetako Bioteknologiako Informazio Zentro Nazionalaren eskutik (NCBI). Datubaseak literatura biomedikodun aldizkari eta liburu zientifikoaren 33 milioi aipu eta laburpen baino gehiago biltzen ditu. Testu osoak jasotzen ez baditu ere, testu osoak eskaintzen dituzten beste iturri batzuen estekak eskura egon ohi dira. PubMed maneiatu aurretik determinatzaileak definitu ziren. Bilaketa zehatza izateko asmoz, bilatzaile honetarako NCBI-ak sortutako MeSH terminoen erregistroa erabiltzea komeni da. “Fetal Therapies” MeSH terminoa aukeratu zen, baina ez zen “non-invasive fetal therapy” kontzepturako terminorik aurkitu, horregatik “Fetal Therapies” MeSH terminoa eta “non-invasive therapy” termino arrunta konbinatu ziren “AND” operadore logikoaren bidez. Determinatzailearen erabilerak bilaketa 890 emaitzetik 102 emaitzera murriztu zuen. Gainera, bilaketa azken 10 urteetan argitaratutako artikuluetara txikitu zen, 48 emaitza lortuz.

Scopus Elsevier enpresaren aldizkari zientifikoetako artikuluen laburpen eta aipamenen datu-base bibliografikoa da. 140 herrialdetako 5.000 editore baino gehiagoren eta parekoen ebaluazioa gainditutako 24.500 argitalpenen titulu inguru biltzen ditu. Zientzia, teknologia, medikuntza eta gizarte-zientzien arloak jorratzen ditu. Bilatzaile honetan lehendabizi “non-invasive fetal therapy” bilaketa orokorra egin zen, 281 emaitza lortu zirelarik. Ondoren definitu ziren determinatzaileak “Keywords” atalean, “Fetal Therapy” eta “Non Invasive procedure” determinatzaile barneratzaile moduan, eta “Prenatal Diagnosis”, “Invasive Procedure” eta “Pregnant Women” determinatzaile kanporatzaile moduan. Horrela bilaketa 47 emaitzetara murriztu zen. Azken 10 urteetako artikulua eskatuz, 34 artikulua eskuratu izan ziren. Hala ere, hauetatik 5 PubMed-en bikoiztuta zeuden, hortaz benetako artikulua berri kopurua 29 zen.

Dialnet giza- eta gizarte-zientzietako hispaniar literatura zientifikoaren atari bibliografiko nagusietako da. Errioxako Unibertsitateak bultzatzen du eta 11.500 aldizkarien 8 milioi erreferentzia bibliografiko inguru eskaintzen ditu, eta kasu batzuetan, aldizkarien, liburuen edo tesien testu osoa. Dialnet Plus Dialneten bertsio aurreratua da, bilaketak optimizatzeko eta funtsekin lan egiteko hainbat tresna eskaintzen dituena. Kasu honetan, “non-invasive fetal therapy” bilaketa orokorra egin zen, 35 artikulua aurkitu zirelarik. Bilatzaile honen determinatzaileak espezifikoeziak ziren, artikulua bakoitzekoak. Beraz, “osasun-zientzien arloa” aukeratu zen iragazki modu bakartzat, 8 emaitza lortuz.

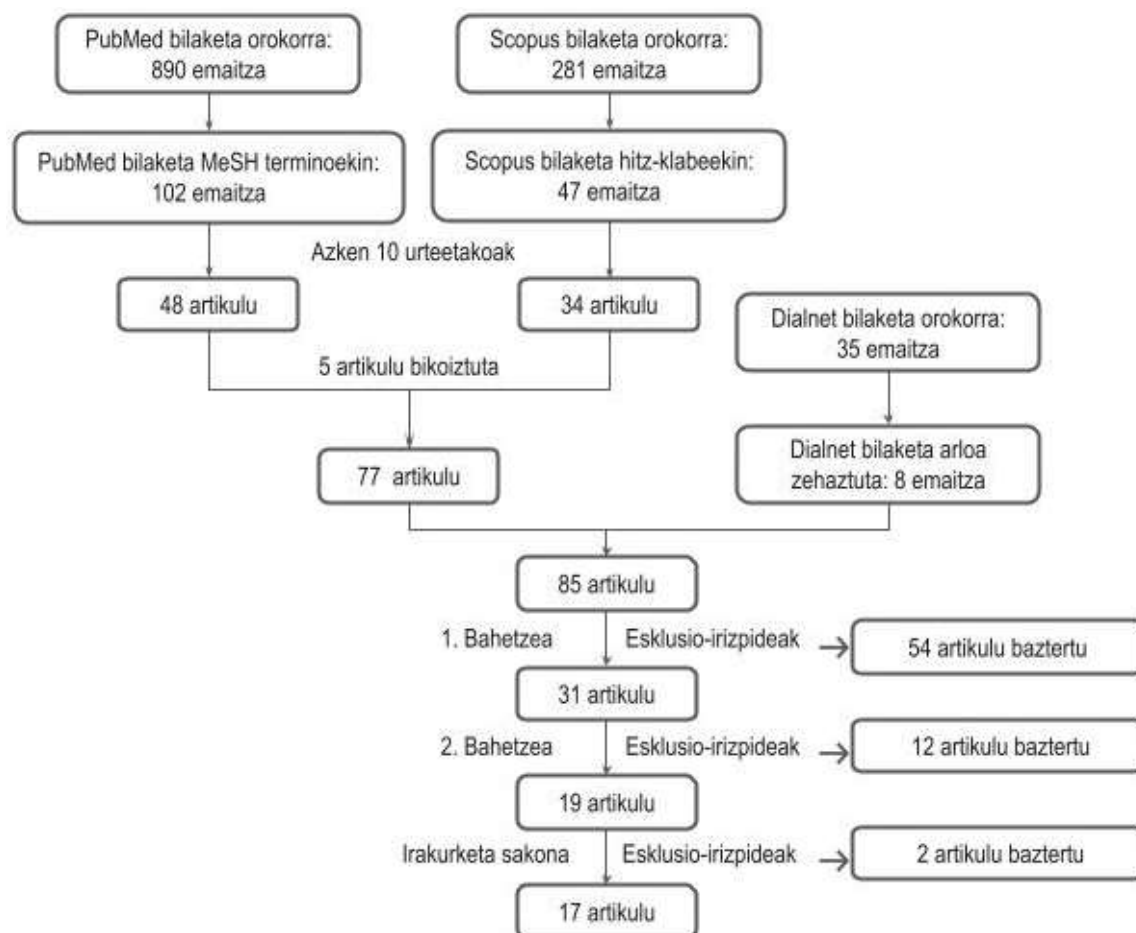
Guztira eskuratutako 85 artikuluen lehenengo bahetzea izenburuetan oinarritu zen. Horrela, 54 artikulua baztertu eta 31 artikulua aukeratu ziren. Esklusio-irizpideak honakoak izan ziren: terapiaren ordez teknika diagnostiko ez-inbaditzaileei buruzkoak izatea (23 artikulua), terapia inbaditzaileei buruzkoak izatea (14 artikulua), terapia fetala ordez jaioberrientzako terapiari buruzkoak izatea (8 artikulua), umekien gaixotasunen arrisku faktoreei buruzkoak izatea (3 artikulua), haurdunei buruzkoak izatea (3 artikulua) eta beste gai batzuei buruzkoak izatea (3 artikulua).

Ondoren, artikuluen laburpenak irakurri ziren bigarren bahetzea burutzeko, 12 artikulua baztertuz eta 19 artikulua aukeratuz. Esklusio-irizpideak honakoak izan ziren: terapiaren ordez teknika diagnostiko ez-inbaditzaileei buruzkoak izatea (7 artikulua), terapia inbaditzaileei buruzkoak izatea (2 artikulua), umekien gaixotasunen pronostikoari buruzkoak izatea (2 artikulua) eta neuropsikologia arlokoak izatea (artikulua 1).

Azken hautespenerako artikulua osoak irakurri izan ziren eta beste 2 baztertu ziren, terapia inbaditzaileak deskribatzeagatik.

Beraz, azkenean 17 artikulua erabili izan ziren berrikuspenerako (**1. Irudia**). Hauetatik 12 berrikuspen, 2 entsegu prekliniko, 2 kasu kliniko baten txosten eta 1 gida kliniko dira.

1. Irudia. Bilaketa bibliografikoaren fluxu-diagrama.



4. EMAITZAK

Terapia fetal ez-inbaditzailearen barruan, **1. Taulan** laburbiltzen den moduan, orokorrean 4 mota nagusi bereizten dira: haurdunentzako osagarriak, farmakoak, terapia biologikoa eta terapia berriak.

1. Taula. Terapia fetal guztien laburpen-taula.

Terapia fetala	Patologia fetala
Haurdunentzako osagarriak	B9 (azido folikoa) eta B12 (kobalamina) bitaminak - Hodi neuralaren akatsak - Metabolismo-asaldurak (azidemia metilmalonikoa B12 bitaminarekiko sentikorra)
Farmakoak	Kortikoideak: betasona (BM), dexametasona (DX) eta prednisona - Heldugabetasuna (arnas distresa, hemorragia intrakraneala, ductus iraunkorra eta asaldura neurologikoak) - Jaiotzetiko eragabetasun adenomatoide kistikoak eragindako hidrops fetala - Jaiotzetiko giltzurrun gaineko guruinen hiperplasia (GGGH) - Amaren gaixotasun autoimmuneak eragindako bradikardia (bihotz-blokeoa) - Tronbozopenia aloinmunea
	Magnesio sulfatoa - Heldugabetasuna (burmuin paralisia)
	Antiarritmikoak: digoxina, sotalola, flekainida eta amiodarona - Takiarritmia suprabentrikularrak
	Antitiroideoak: propitiouraziloa (PTO), metimazola eta karbimazola - Tirotoxicosia
	Hipotentsoreak: sildenafilo zitratoa - Erresistentzia altuko umetoki arteria - Preeklampsia - Umetoki-barneko hazkunde atzeratua
Terapia biologikoa	Bena barneko immunoglobulinak (BBIG) - Tronbozopenia aloinmunea - Gaixotasun hemolitiko aloinmunea - Amaren gaixotasun autoimmuneak eragindako bradikardia (bihotz-blokeoa)
Terapia berriak	Ultrasoinu bidezko ablazioa: intentsitate altuko ultrasoinu kontzentratua (HIFU) eta histotripsia - Umeki-umeki transfusio sindromea - Alderantzizko perfusio arterial sekuentzia (TRAP sekuentzia)

4.1. HAURDUNENTZAKO OSAGARRIAK

Lin TY, et al-ek (8) eta Olavarría AS-k (6) egindako berrikuspenetan azaldu bezala, oinarrizko bitaminen gutxiegitasunak asaldura metabolikoak eragin ditzake haurdunaldian zehar. Beraz, osagarriak eta nutriente esentzialen maila egokiak funtsezkoak dira amaren eta umekiaren osasunerako.

4.1.1 Azido folikoa (B9 bitamina)

Azido folikoak (B9 bitamina) zatiketa zelularrean parte hartzen du, zenbait azido nukleikoen eta ondoriozko aminoazidoen sintesian laguntzen baitu. Azido folikoaren osagarriak arantza bifidoa bezalako umekiaren hodi neuralaren akatsak ekiditeko ematen dira, baita jaiotzetiko kardiopatiak, erbi muturra, gorputz-adarren eragabetasunak, etab. ere (6, 8). Aurretik hodi neuralaren akatsdun seme-alabarik izandako emakumeak eta karbamazepina edo balproatoa bezalako antiepileptikoak hartzen dituztenak arrisku altukoak dira (6, 8). Kasu hauetan 4 mg/egun azido foliko (6) sorkunde aurreko 3 hilabeteetatik aurrera (8) hartzeak intzidentzia %70an murrizten du. Bestelako emakume haurdun guztiek 0,4 mg/egun azido foliko dosia hartzea gomendatzen da (6).

4.1.2. B12 bitamina

B12 bitamina (kobalamina) homozisteinaren bide-metabolikoaren faktore garrantzitsua da. Azido folikoarekin batera, B12 bitaminak homozisteinaren bir-metilazioa ahalbidetzen du garapen neurologikoa eman dadin. Hodi neuralaren akatsak pairatzeko arriskua murrizteko haurdunaren B12 bitamina maila 300 ng/L-tik gora mantentzea gomendatzen da (8).

Horretaz gain, B12 bitamina azido organikoen metabolismoekin lotutako zenbait gaixotasun tratatzeko erabil daiteke (6). Metabolismo-asaldura heredagarri multzo honek azido organikoen degradazio eta erabilpenerako beharrezkoak diren hainbat entzimekin lotutako gaixotasunak barnean hartzen ditu. Entzimaren arabera, proteina desberdinak deskonposatzeko arazoak agertuko dira, substantzia kaltegarriak odolean zein gernuan metatuz. Azidemia metilmalonikoaren (AMM) kasuan, glizina, azido metilmalonikoa eta beste hainbat elementu pilatzen dira. Gaixotasun autosomiko

azpirakorra da, neska eta mutilei proportzio berean erasaten dituen. Bi gurasoak eramaileak direnean seme-alaba gaixoa izateko %25 probabilitatea dago, eramailea izateko %50 eta guztiz osasuntsua izateko %25. Hainbat AMM mota deskribatu dira. Batzuk B12 bitaminarekin tratatu daitezke, “B12 bitaminarekiko sentikorrak” bezala ezagutzen direnak. Hauen artean A kobalaminaren gabezia eta B kobalaminaren gabezia aurkitzen dira. B12 bitaminarekin tratatu ezin diren multzoa “B12 bitaminarekiko ez-sentikorrak” bezala ezagutzen da.

4.2. FARMAKOAK

4.2.1. Kortikoideak

Kortikoterapia jaioaurreko terapia farmakologiko erabilienetarikoa da, batez ere jaioberri goiztiarren helduaurrekotasuna tratatzeko. Horrela azaltzen dute Hallman M, et al-ek (9) eta Otaño L, et al-ek (5) haien berrikuspenetan. Baina, horretaz gain, beste hainbat gaixotasunentzako ere erabil daiteke, eragabetasun adenomatoide kistikoa (5), jaiotzetiko giltzurrun gaineko guruinen hiperplasia (4), umekiaren bradiarritmiak (10) eta umekiaren tronbozopenia aloimmunea (11) tratatzeko, hain zuzen.

Helduaurrekotasunari dagokionez, jakin beharra dago umekiaren odoleko kortisol mailak txikiak direla hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatza garatu arte, amaren kontzentrazio plasmaticoaren %10-eko kontzentrazioa izanik. Hau karenako sinziotrofoblastoan aurkitzen den 2 motako 11β -hidroxisteroide deshidrogenasa (11β -HSD2) entzimak kortisola metabolizatzeagatik gertatzen da, jarduera gabeko kortisona lortuz. Haurdunaldiaren amaiera aldera, hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatza heldu egiten da, organoen funtzionaltasuna lortzeko beharrezko glukokortikoideen eta adrenalinen jarduera lortzeko asmoz. Glukokortikoideek biriken, traktu digestiboaren, gibelaren, giltzurrunen, zirkulazio-sistemaren, nerbio sistema zentralaren (NSZ) eta immunitate-sistemaren amaierako desberdintzapenean parte hartzen dute. Glukokortikoideen maila plasmaticoen igoerak 1 motako 11β -hidroxisteroide deshidrogenasa (11β -HSD1) entzimaren jarduera areagotzen du, zeina kortisona kortisol aktibatua bihurtzen duen. Erditze goiztiarretan hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren garapena ez da ondo ematen, umekiaren heltzea

oztopatuz (9). Horregatik, 24. eta 34. asteren arteko erditze goiztiarra izateko arriskua duten emakumeei muskulu barneko Betasona (BM) edo Dexametasona (DX) jartzen zaie (5) erditzea baino 1-10 egun lehenago (9), jaioberriaren heldugabetasunagatiko ondorio larriak ekiditeko asmoz. Hauek II motako neumozitoen funtzioa hobetzen dutela frogatuta dago (8), nagusiki jaioberriaren arnas distres eta hilkortasun arriskua gutxituz, baita hemorragia intrakraneala, ductus iraunkorra eta asaldura neurologikoak pairatzeko arriskua ere. Kortisol endogenoa ez bezala, DX eta BM karena zeharkatzen dute umekian amaren kontzentrazio plasmatikoen %30-eko kontzentrazioak lortuz (9). Glukokortikoideen hartzaileekiko 25 aldiz afinitate handiagoa daukate glukokortikoide endogenoak baino, baina ez dute ekintza mineralokortikoiderik. DX eta BM arteko desberdintasunak farmakozinetikoak baino ez dira (9).

Eragabetasun adenomatoide kistikoa jaiotzetiko biriketako lesio bat da. Umekiek ez dute jaio aurretiko ondorioz pairatzen %60-80 kasuetan (5), baina hidrops fetala garatzeko arriskua dago, masa efektuagatik. Kasu horretan jaiotza inguruko heriotzatasua %95 ingurukoa da (5). Horregatik eragabetasun adenomatoide kistikoa jaio aurretiko tratamendua ezartzen da. Kortikoterapiak hidrops fetala desagerraraztea lortzen du %50-80 kasuetan (5), gainontzekoetan terapia inbaditzailea erabiltzen da.

Jaiotzetiko giltzurrun gaineko guruinen hiperplasia (GGGH) gaixotasun heredagarri bat da, herentzia autosomiko azpirakorraduna. CYP21A2 genearen mutazio desberdinengatik 21-hidroxilasa entzimaren urritasuna edo gabezia ematen da. Honek kortisol eta aldosterona jariapen gutxiegi eta androgenoen gehiegizko jariapena eragiten du, ondorio bezala deshidratazioa eta nesken genitalen birilizazioa emanez. Bañuelos Marco B, et al-ek gaixotasun urologikoen jaioaurreko maneiuari buruz egindako berrikuspenaren (4) arabera, gaixotasuna pairatzeko arriskua duten neskak, hau da, guraso biak mutazio genetikoaren eramaile direnean, jaio baino lehen dexametasonarekin tratatzeak birilizazioa murrizten du. Lin TY, et al-ek 2019. urtean idatzitako berrikuspenean (8) ideia bera errepikatu zuten, dexametasona haurdunaldiaren 5. astea baino lehen ematearen garrantzia azpimarratuz, genitalen garapenaren aurretik. Arrisku altuko umekiak identifikatzeaz gainera, hainbat mutazio deskribatu izanak eta umekiaren DNA analisi teknika ez-inbaditzaile berriak garatzeak, diagnostiko eta tratamendu goiztiarra eskaintzen ditu, baita mutilak eta

mutaziorik gabeko neskak tratatzea saihestea ere. Betiere, terapia haurdunaldi osoan zehar mantentzen denez, amarengan ager daitezkeen albo-ondorio posibleen azterketa funtsezkoa da, esate baterako, hipertentsio arteriala (HTA) eta glukosarekiko intolerantzia, baita oligohidramnios bezalako haurdunaldiaren konplikazioak ere (12).

Umekiaren bradiarritmiak 100-110 taupa/minutu beherako bihotz-maiztasun iraunkor bezala definitzen dira. Bihotzeko eroankortasun elektrikoaren sistemaren funtzionamendu desegokia adierazten dute. Honen arrisku nagusia bihotz-blokeo osoa gertatzea da, bentrikuluak uzkuertzeko estimulua etenez. Bradiarritmiak kardiopatia estrukturalak dituzten umekietan ala eragabetasun nabarmenik gabekoetan ager daitezke. Bigarren kasuan, amarengan anti-Ro (Sjögren sindromeari loturiko antigenoaren aurkako A motako (anti-SSA)) eta anti-La (Sjögren sindromeari loturiko antigenoaren aurkako B motako (anti-SSB)) antigorputzak dauden aztertu beharra dago. Izan ere, Meller CH, et al-ek 2020. urteko berrikuspenean (10) aipatu bezala, umekiak kardiopatiaren bat pairatzeko arriskua areagotzen duten amaren gaitzen artean, anti-Ro eta anti-La antigorputz positibodun gaixotasun autoimmuneak daude, hala nola, Sjögren sindromea eta lupus eritematoso sistemikoa. Antigorputz hauek, karenan zehar igarotzeagatik, bihotzaren eroapen-sistemaren kaltea eta funtzio miokardikoaren erasana ekarri ditzakete, fibroelastosiaren garapenaren bidez. Aipatutako antigorputzak amarengan positiboak diren kasuetan, umekiak blokeo aurikobentrikular osoa izateko arriskua %1-2 artekoa da, eta, aurretik seme edo alaba erasanik badago, arriskua %15-20 bitartera igotzen da. Horregatik, umekiaren bihotzeko ekintza-elektrikoaren erregistroan PR tartearen luzapena ematen denean (1. edo 2. graduko blokeoa) edo ekografia bidez identifikatutako fibroelastosisia dagoenean, amari kortikoideak emateak, sinpatikomimetikoekin batera edo ez, balizko onurak dakartzala dirudi, baina datuak mugatuak dira.

Umekiaren tronbozitemia aloimmunearen maneian erabiltzen diren bena barneko immunoglobulinak (BBIG) kortikoideekin konbinatu daitezke Winkelhorst D, Oepkes D, et al-en hitzetan (11), baina kortikoideak gehitzeak eraginkortasuna handitzearen ebidentziarik ez dago. Egitekotan dexametasona ekidin beharrekoa da, oligohidramnios eragiteagatik (12). Prednisona 0,5 mg/kg/egun dosian

dexametasona baino albo-ondorio gutxiago ditu. Hala ere, esan bezala, BBIG tratamenduari prednisona gehitzearen onura eta eraginkortasuna eztabaidagarria da.

4.2.2. Magnesio sulfatoa

Otaño L, et al-ek argitaratutako berrikuspenean (5) azaldu bezala, magnesio sulfatoak burmuin paralisia pairatzeko arriskua %40-50 tartean murrizten du atzeratu ezin diren erditze goiztiarretan. Horregatik, haurdunaldiaren 32. astea baino lehenagoko erditzea gertatzekotan, bena barneko magnesio sulfatoa ematen da. Neuro babesle moduan jarduteko ekintza-mekanismoa argi ez badago ere, egonkortzaile hemodinamikoa, egonkortzaile neuronal, antioxidatzailea eta antiinflamatorioa izatearekin lotuta egon daiteke.

4.2.3. Antiarritmikoak

Umekiaren bihotz-maiztasun normala 100-180 taupada/minutu bitartekoa da, takikardiak balio horiek baino gehiagokoak direlarik. Umekiaren takiarritmiek haurdunaldien %1-2-ko intzidentzia dute (13). Ohikoenak extrasistole aurikularrak dira (takiarritmien %80 inguru), eta, ondoren, takikardia suprabentrikularrak (TKSB), gehienak birsarreragatiko takikardiak edo flutter aurikularrak direlarik. Extrasistole aurikularrak onberak dira, ez dute inolako ondoriorik. TKSB, ordea, bi aurkezpen dituzte: aldizkakoak eta iraunkorrak. Iraunkorrak direnean hidrops fetal ez-immunitarioaren, goiztiartasunaren eta jaiotza-inguruko morbi-mortalitatearen kausa garrantzitsu bat dira. Beraz, hauek tratatu egin behar dira. Tratamenduaren helburua erritmo sinusala berrezartzea edo bihotz-maiztasuna txikitzea da, disfunzio bentrikularra saihesteko adina. Arritmiaren itzultzea oso zaila izan daitekeenez, garrantzitsua da maneiu-protokolo zorrotzak jarraitzea. Meller CH, et al-en 2020. urteko berrikuspenaren (10) arabera, gehien erabiltzen diren antiarritmikoak digoxina, flekainida eta sotalola dira, eta, neurri txikiagoan, amiodarona. Lin TY, et al-en 2019. urteko berrikuspenean (8) digoxina hartu zuten antiarritmiko eraginkorrenzat, sotalola, flekainida eta amiodarona bigarren lerroko aukera moduan utzita. Guztiak monoterapiaren edo konbinatuta erabiltzen dira, konbinatuta hidrops fetala duten umekietan, batez ere. Hala ere, arritmiak hidrops fetala eragiten badu, farmakoen kausa zeharkatzeko gaitasuna erasaten da, eta tratamenduaren porrota

gertatzerik badago. Kasu horretan antiaritmikoak umekiari helarazteko metodo perkutaneoak erabili beharko lirateke, hots, inbaditzaileak. Nolanahi ere, haurdunaren azterketa eta kontrol kardiologiko zorrotza funtsezkoa da, sendagai antiaritmiko guztiak arritmogenikoak izan baitaizkete.

4.2.4. Antitiroideoak

Umekiaren tirotoxikosisia gaixotasun arraroa da. Heriotza-tasa %12-20 artekoa da (6), bihotz-gutxiegitasuna bezalako konplikazioen ondoriozkoa. Amaren Graves hipertitroidismo autoimmunearen ondoriozkoa izaten da, tiroidearen immunoglobulina aktibatzaileak kategoria zeharkatzeagatik. Immunoglobulinen kategoria zeharkatzea haurdunaldiaren 20. astean hasten da eta 30. astean ematen da jarduera maila altuena. Antigorputzek umekiaren tirotropinaren (*Thyroid Stimulating Hormone* (TSH)) hartzaileetara lotzen dira, hormona tiroideoen jariatzea sustatuz. Umekiaren tirotoxikosiak takikardia, aszitisa, hazkuntza atzeratua eta baita heriotza ere eragin ditzake. Tratamendua amari propiltiouraziloa (PTO), metimazola edo karbimazola ematean datza, aipatutako azkenak kategoria zeharreko igarotze handiagoko duelarik. Amarengan hipotiroidismo iatrogenikoa eragiten bada, tiroxina ematen zaio, honek kategoria zeharreko igarotze urria du eta.

4.2.5. Hipotentsoreak

Trofoblastoak endometrioan inbaditzen duenean eta umetoki-kategoria zirkulazioa sortzen denean, umetoki arterien erresistentzia murrizten da. Prozesu honetan faktore proangiogenikoak garrantzitsuak dira, bereiziki kategoria hazkuntza faktorea (*Placental Growth Factor* (PIGF)). Aldaketa fisiologiko hauek modu egokian eman ezean, umetoki arterien erresistentzia altua izango da, zeina preeklampsiarekin eta umetoki-barneko hazkunde atzeratuarekin (UHA) lotzen den. Gaixotasun hauetan PIGF maila baxuak egoten dira. Olavarría AS-k (6) sildenafilo zitratoa proposatzen du erresistentzia altuko umetoki arteria, preeklampsia edo UHA duten haurdunaldietarako. Izan ere, fosfodiesterasaren inhibitzaile honek oxido nitriko bidezko basozabalkuntza eragiten du, umetoki arterien erresistentziak jaitsiz. Halaber, farmako segurua da, ez baitu zilbor-heste arterian eta umekiaren garuneko erdiko arterian eragiten.

4.3. TERAPIA BIOLOGIKOAK

Terapia biologikoak lerro zelular bat, bitartekari inflamatorioak edo hartzailleak bezalako itu biologikoei zuzendutako terapiak dira, eta erantzun immunitarioarekin lotutako hainbat molekula sintetikoen erabileran oinarritzen dira, esate baterako, antigorputzak, hartzaille solugarriak, zitokinak edo zitokinen hartzailleak. Terapia biologikoak helduetan erabiltzeko indikazio terapeutikoak gaixotasun erreumatikoak, inflamatorioak, immuneak eta neoplasikoak dira, gehienbat. Terapia fetalaren kasuan, amaren isoimmunizazioak eta autoimmunitateak eragindako gaixotasunen tratamenduan dute garrantzia.

4.3.1. Immunoglobulinak

Umekiaren anemia haurdunaldiaren konplikazio larri bat da, RhD sentsibilizazioa kausa arrunteena delarik (14). Bihotz gastu altua, hipoxia tisularra, azidosi laktikoa, hidrops fetala eta, azkenik, heriotza fetala eragin litezkeen anemia larria globulu gorrien Rh aloimmunizazioaren ondoriozko umekiaren zein jaioberriaren gaixotasun hemolitikoaren bereizgarria da. Globulu gorrien Rh sistemaren beste antigeno batzuen antigorputzak eta Rh ez diren beste odol-talde sistemen antigenoak (Kell, Duffy, etab.) ere umekiaren zein jaioberriaren gaixotasun hemolitikoan inplikaturik egon daitezke. Umekiaren anemiaren faktore etiologiko ez-immunologikoak ere badaude, hala nola, B19 parvovirusaren infekzioa, umeki-ama transfusioa, talasemia homozigotikoa eta korioangioma.

Anemia larria duten umekien esku-hartze terapeutiko nagusia umetoki barneko transfusioa (UBT) da. UBT 20 aste baino gutxiagoko haurdunaldian erabiltzea arronka handia suposatzen du, umekiaren odol-hodi sistemarako sarbidea teknikoki zaila izategatik. Metodo inbaditzailea dela kontuan hartuta, haurdunaldiaren 20. astea baino lehenago egindako UBT-ri lotutako umeki galera-tasa %5,6 dela estimatzen da, batez ere hemoglobina (Hb) maila haurdunaldiarentzako 5 desbiderapen estandar (DE) baino gutxiagokoa bada eta hidrops fetalarekin lotzen bada. Aurrekoa kontuan hartuta, 2013. urtean Papantoniou N, et al-ek umekiaren anemia hemolitikoaren terapiari buruzko berriskupena (14) egin zuten, amaren plasmaferesia edo bena barneko immunoglobulinaren (BBIG) administrazioa bezalako alternatiba ez-

inbaditzaileek pronostikoa hobetu zezaketelakoan. Hauek amaren immunomodulazioa lortzea dute xede. BBIG giza-emaile anitzeko IgG antigorputzez osatutako odol produktua da. BBIG onuragarria da bereiziki Rh isoimmunizazio larrian, antigorputz titulazio altuetan, eta hidrops goiztiar eta heriotza-fetalaren aurrekariak daudenean. Hainbat mekanismo proposatu dira immunomodulazioa arrazoitzeko, IgG-en karenako Fc γ hartzaileekin lotuta. Ekintza immunomodulatzailerik aldakorra da eta ezin da aurreikusi, baina BBIG eta plasmafeseriaren konbinazioak areagotzen duela badakigu. Arraroak badira ere, sukarra, buruko mina, mialgia, exantema, goragaleak eta gorakoak bezalako albo-ondorio arinak deskribatu dira 30-60 minututara, baita takikardia, arnasestua, mintoraziko zapaltzailea eta anemia hemolitikoa ere. Era berean, BBIG IgA gabezia duten haurdunetan kontraindikaturak dago, anafilaxia arriskuagatik. Desabantaila nagusia kostu altua dela esan dezakegu.

Umekiaren zein jaioberriaren tronbozitemia aloimmunea jaioberrien tronbozitemia kausa nagusia da, 1.000 umekietatik 0.3-1 bitartean eragiten ditena (12). Larritzat hartzen da plaketa kopurua $50 \times 10^9/L$ baino txikiagoa denean (7). Amaren antigorputz aloimmuneen eraketagatik ematen da, aitarengandik jasotako giza-plaketa antigenoen aurka, bateraezintasunaren ondorioz. %80 kasuetan antigorputzak 1a giza-plaketa antigenoen aurkakoak dira, %15 kasuetan 5b motaren aurka eta %5 kasuetan beste batzuen aurka (7). Aita heterozigotikoa bada, umeak tronbozitemia aloimmunea ez garatzeko %50-ko probabilitatea dago. Anemia hemolitikoa ez bezala, umekiaren tronbozitemia aloimmunea lehenengo haurdunaldian (kontaktuan) eman daiteke. Amaren IgG antigorputzek, jaioberriko Fc hartzaileen (FcRn) bitartekari izanda, karentzia zeharkatu ondoren, eta umekiaren zirkulazio sisteman sartzen direnean, umekiaren plaketak suntsitzen dituzte. Honen ondorioz, odoljarioak eman daitezke. Sintomatologia ez egotetik edo larruazaleko sintoma arinetatik (petekiak) hemorragia intrakranial (HIK) larrietara eragin ditzake. Azken hauek arraroak izan arren (11.000 umekietatik 1), arrisku handikoak dira (11). HIK jaio aurretik eman ohi da, %54 kasuetan haurdunaldiaren 28. astea baino lehen (12). HIK-ren eraginez, ondorio neurologikoak (%83) edo baita heriotza (%35) ere eman daitezke (12). Zorionez konplikazioak arraroak dira, baina, arriskua kontuan hartuta, diagnostiko, tratamendu eta jarraipen hertsia beharrezkoak dira.

Tronbozitopenia aloimmunea pairatzen duten umekien artean %10 HIK garatzen dutela eta bahetze programarik ez dagoela kontuan hartuta, gaixotasuna infradiagnostikatuta egon daiteke (7).

Honen harira, Winkelhorst D, Oepkes D, et al-ek 2017. urtean umekiaren zein jaioberriaren tronbozitopenia aloimmunearen maneiuari buruzko berrikuspena (11) gauzatu zuten. Gaitz hau tratatzearen helburu nagusia odoljario ondorioak ekiditea da, tronbozitopenia zuzentzea baino. Horregatik, aipatzekoa da, terapia desberdinen eraginkortasuna erkatzerakoan, plaketa kopurua ez dela parametrorik fidagarriena. Nazioarteko gomendio zehatzak falta arren, transfusioak alde batera utzi eta BBIG bezalako terapia ez-inbaditzaileak lehenesten dira aukerako jaioaurreko tratamendu moduan. BBIG-en ekintza-mekanismoa oraindik ez dago argi, baina karenako hartzaileen eta makrofago zirkulatzaileen aurkako eragina izan dezaketela dirudi. Oraindik fitxa teknikoan onartuta ez badago ere, Winkelhorst D, Murphy MF, et al-ek 2017. urtean egindako beste berrikuspen batek (15) BBIG terapiak HIK ekiditeko %98,7-ko eraginkortasuna zuela adierazi zuen, terapia inbaditzaileak bezain eraginkorra izanik. 315 haurdunaldietatik 4 HIK baino ez ziren eman. Honek, terapia inbaditzaileekin konparatuz, BBIG aukera terapeutikoa seguru eta eraginkorra dela iradokitzen du. Albo-ondorioen artean, ugarienak dosi-menpekoak dira, buruko mina, zorabioa edo azal exantema, alegia. Giltzurrun porrota, meningitis aseptikoa eta tronbosiak arraroak dira. Aurrekoa kontuan hartuz, 0,5 g/kg/aste dosi minimoa gomendatzen da arrisku estandarreko haurdunaldietan, eta HIK aurrekariak dituzten emakumeetan, ordea, 1 g/kg/aste dosia. Dena den, gomendio zehatza ezartzeko datuak falta dira. Gainera, Lieberman L, et al-ek 2019. urtean argitaratutako gida klinikoan (12) umekiaren tronbozitopenia aloimmunearen maneiorako gomendio batzuk ezarri zituzten BBIG tratamenduaren hasierari dagokionean. HIK aurrekariak dituzten eta bateraezintasuna aurkezten duten haurdunei BBIG terapia gomendatzen da 12-16. astean hasita. HIK gabeko tronbozitopenia aloimmunearen aurrekariak dituzten emakumeen kasuan, BBIG terapia ematea aztertu daiteke haurdunaldia baino lehen edo haurdunaldiaren 20-22. asteren bitartean (inoiz ez 24 aste pasatu eta gero), bateraezintasuna baieztatzean. Tratamenduak izan behar duen iraupena ez da oraindik zehaztu, baina orokorrean haurdunaldi osoan zehar mantentzen da.

Aurrean esan bezala, kardiopatia estruktural gabeko umekien bihotz-blokeoak amaren anti-Ro (anti-SSA) eta anti-La (anti-SSB) antigorputzei lotuta egoten dira, eta blokeo aurikulobentrikular osoa pairatzeko arriskua handia da. Otaño L, et al-ek egindako berrikuspenean (5), kortikoesteroideez gain, bena barneko immunoglobulinak erabiltzearen balizko onurak adierazten dira. Lin TY, et al-en 2019. urteko berrikuspenean (8) ideia berdina errepikatzen da. Bihotz-blokeoen ondorioz heriotza eman daitekeela kontuan izanda, esku-hartze goiztiarra ezinbestekoa da. BBIG-ek anti-Ro eta anti-La antigorputzak suntsitzeko eta bradiarritmia itzultzeko balizko gaitasuna izan dezaketela erakutsi dute orain arte deskribatutako kasuen serieak.

4.4. TERAPIA BERRIAK

4.4.1. Ultrasoinu bidezko ablazioa

Terapia berrien artean aipatzekoa da ultrasoinu bidezko ablazioa. Intentsitate altuko ultrasoinu kontzentratua, ingelesez *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU) 1942. urtean deskribatu zen lehen aldiz (16). Odol-hodien oklusioa lortzeko lehenengo saiakera 1972. urtean egin zen untxien arteria ikusgaiengan (16). Ordutik aurrera, sakoneko odol-hodien ablazio ez-inbaditzailea bilatzea izan da helburua. Histotripsia ultrasoinu bidezko ablazio teknika desberdina da, 2004. urtean Michigan Unibertsitateak izendatutakoa (17).

4.4.1.1. Intentsitate altuko ultrasoinu kontzentratua

Intentsitate altuko ultrasoinu kontzentratua, ingelesez *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU), odol-hodiak oklutzeko metodo ez-inbaditzaile, termikoa da (16). Funtzionamenduari dagokionez, txandakako presio positibo (konpresioa) eta negatibo (rarefakzioa) altuak sorrarazten ditu, ehunak berotuz eta kabitazio burbuila akustikoak eratuz, hauek energia altuko jarduera suntsitzaile lokala izan dezaketelarik. Gainera, ultrasoinuek erradiazio ez-ionizatzaile indar akustikoa daukate, potentzia altuko sorta batean kontzentratuta, ehunetan inpaktu nabarmena izan dezaketena (16).

Dena den, elementu edo prozesu hauek ehunekin, bereiziki odol-hodiekin, zelan elkar eragiten duten oraindik ez dago argi (16). Transduktore piezoelektriko kontzentratu bat erabiltzen da gorputzetik kanpo, ultrasoinuak bateratzeko. Gune fokala da ehunean aldaketa eragiteko eta lesioa sortzeko ultrasoinuen intentsitatea behar bezain altua den toki bakarra. Lesioak elipsoidalak dira, 1-2 mm diametrokoak eta 8-15 mm luzerakoak (16). Irudi-proba diagnosikoa erabiltzeak ituaren identifikazio ez-inbaditzailea eta erantzunaren monitorizazioa ahalbidetzen ditu.

Aipatzekoa da HIFU energiak ehun-geruza desberdinak zeharkatu ditzakeela itura heltzeko, energia kantitate txikia galtzen delarik ehunek duten xurgatze eta barreiatze ahalmenen bidez. Irrati-maiztasuneko energia bidezko ablazioa, laser fotokoagulatzailea eta mikrouhin energia bezalako teknikek barneratze ahalmen txikia daukate, beraz ehun sakonak suntsitzeko metodo inbaditzaileak erabili beharra dute, zaku amniotikora sartuz. Honek mintzen haustura goiztiarra (MHG), erditze goiztiarra eta helduaurrekotasuna, korioamnionitisa, mintz korio-amniotikoen banaketa eta amarengan kirurgia beraren konplikazioak izateko arriskua dakar (16).

Enbriologiatik kanpo, HIFU emakume ez haurdunen umetokiko fibromen eta helduen zenbait tumoreen ablazio ez-inbaditzailea gauzatzeko onartuta dago. Horretaz gain, medikuntza fetalean zenbait gaixotasun daude, zeinetan odol-hodi anormalen oklusioa sendagarria den edo pronostikoa hobetzen duen. Esate baterako, alderantzizko perfusio arterial sekuentzia (*twin-reversed arterial perfusion (TRAP) sequence*), umeki-umeki transfusio sindromea, bronkio-birika-bahiketa edo errain-uzkornoetako teratoma (16). Nahiz eta diagnostikoa jaio aurretikoa izan, tratamendua zainketan eta monitorizazioan oinarritzen da terapien arrisku-onura erlazioak esku-hartzea arrazoitzen duen inflexio-puntura heldu arte. HIFU kontzentratua bezalako aukera ez-inbaditzaileen garapenak, erreskate-terapiekin lotutako arriskuak murriztu ez ezik, alternatiba terapeutiko berria eskaini dezake umekia larri egon baino lehenago.

2012. urtean Ichizuka K, et al-ek TRAP sekuentziadun giza-umeki kasu batean erabili zuten HIFU teknika (18). Modu naturalean bikiez haurduntako 23 urteko emakumea 22. astean ospitaleratu zuten umekietako batek pleurako isuria, aszitisia eta eragabetasun larriak aurkezteagatik. Umeki horren burua eta goiko gorputz-

adarrak azpigaratuta zeuden, eta bihotza afuntzionala zen. Beste umekiaren bihotzak ponpatzen zion odola arteria-arteria anastomosi baten bidez, horregatik TRAP sekuentzia diagnostikatu zuten. Haurdunaldiaren 26. astean HIFU teknika bidez anastomosisia etetea erabaki zen, umeki osasuntsuaren bihotzaren zama arintzearen. Itua bihotz funtzional bako umekiaren zilbor-hestea gorputzean sartzen zen gune izan zen. 2.300 W/cm^2 -ko intentsitateaz sonikatu zen 10 segundoko hainbat periodoetan, oliba olioia likido akoplagailu moduan erabiliz, azaleko arraildurak gela baino hobeto inpregnatzen baititu. Ekografia-Doppler bidez umeki anomaloaren odol-fluxua murrizten zela ikusi zen, baina ez zen guztizko oklusioa lortu. Dena den, ekografian sonikatutako ehunaren inguruan eremu hiperekoikoa ikusten zen, HIFU ondoriozko ehun endekapena adieraziz. Ez zuten albo-ondoriorik pairatu ez umeki osasuntsuak ezta amak ere. 29. astean umeki osasuntsuak polihidramniosoa zuelarik, larrialdiko zesarea burutu zuten. Jaioberriak 845 gramoko pisua zuen eta Apgar testean 1 eta 2 puntu lortu zituen 1. eta 5. minutuetan, hurrenez hurren. Zainketa Intentsiboetako Unitatean egon zen behintzat 6 hilabetez, artikulua idazteko momentuan laster konplikaziorik gabe alta emango ziotelarik.

2013. urtean Okai T, et al-ek giza-umekian HIFU arrakastaz erabilitako lehendabiziko kasu kliniko aditzera eman zuten (19). Lehengo aldiz haurdunadutako 32 urteko emakume batean, haurdunaldi dizigotiko monokorioniko biamniotiko bat zuena, umeki baten bihotz-taupada aurkitu ezinik, TRAP sekuentzia diagnostikatu zuten ekografia bidez. Ponpa moduan jarduten zuen umekiaren zama txikitze asmoz, bihotz funtzional bako umekiaren irrigazioa etetea proposatu zuten HIFU bidez. Itua bihotz funtzional bako umekiaren zilbor-hestea gorputzean sartzen zen gunea izan zen. 10 segundoko periodoak gauzatu ziren 4 alditan 3 eguneko tartearekin. Lehenengo saiakerak, aurreko esperimenduetan bezala, 2.300 W/cm^2 intentsitatearekin egin ziren haurdunaldiaren 13 + 5 astean. Nahikoa izan ez omenenez, intentsitatea 4.600 W/cm^2 -ra igo zen 17 + 5 astean egindako azken saiakera batean. Honetan bihotz funtzional bako umekiaren irrigazioa etetea lortu zen, Ekografia-Doppler baten bidez baieztatuz. Pazienteak ez zuen erditze goiztiar mehatxuaren sintomarik edo zeinurik erakutsi, hala nola umetoki-lepoaren dilatazioa, ez prozedura bitartean, ezta ondoren ere. Gainera ponpa-umekiak ez zuen jokabide anormalik erakutsi, eta bihotz-maiztasuna eta zilbor-hesteko odol-fluxua ez ziren

aldatu. Hala ere, haurdunaldiaren 28. astean umekia adin gestazionalerako txikia zen, umekiaren hazkuntzaren moteltzea adieraziz. 37. astean larrialdiko zesarea burutu zen, pazientearen presio arterialaren bat-bateko handitzearen ondorioz (170/100 mmHg). 1.903 gramoko gizonezko jaioberria jaio zen, Apgar testean 8 eta 9 puntu lortuz, 1. eta 5. minutuetan, hurrenez hurren. Entzumen funtzioa egokia zen. Ezkerreko behe gorputz-adarrean jaiotzetiko pseudoartrosia diagnostikatu zen, baina hau ez beste jaioberria osasuntsua zen eta beste eragabetasunik gabe alta eman zioten. Bihotz funtzional bako umekiak 5.5 zentimetroko luzera zuen, eta zilbor-hestea ikusi ezin zenez, ezin izan zen HIFU bidez sonikatutako ehunaren laginik hartu.

Piorkowska K, et al-ek erresonantzia magnetiko bidez gidatutako HIFU (RMgHIFU) erabili zuten animalia eredu batean 2019. urtean (20). Azterlanaren helburua, alde batetik, bereizmen handiko irudiak tratamenduaren itu-organo desberdinak identifikatzeko erabiltzea zen, eta, bestetik, erresonantzia magnetikoaren (RM) termometroa areagotze termikoa kontrolatzeko erabiltzea eta atalase termiko nekrotikoa itu-organoetara mugatzen zela bermatzea. Guztira 16 kumez haurduntutako 5 untxi zuri erabili izan ziren. Haurdunaldiaren 20-30. egunean anestesia orokorraren pean jarri zituzten eta rokuronio bromidea eman zieten mugimendu fetala murrizteko, uneoro pultsua pulsioximetro batekin neurtuz. Lehendabizi untxien abdomena leiho akustikoaren gainean kokatu zen eta tratamendua planifikatzeko RM irudiak atera ziren. Gero HIFU aplikatu zen, RM bidez tenperatura aldakuntza 1,2 segundoro neurtzen zelarik. Aurretik egindako RMgHIFU saiakeretan, sonikazio ahalmena igo zen 43°C-ko tenperaturaren guztira 240 minutuko esposizioa lortu arte. Esperimentu honetan, ordea, 20 segundu baino gutxiagoko sonikazioak burutu ziren, 43°C-tara metatutako denbora txikiagoa izateko eta eragin iatrogenikoak ekiditeko asmoz. Transduktorearekin kontaktuan zegoen amaren sabeleko tenperatura ere kontrolatu zen. Sonikazio arteko denbora tartea 6 minututakoa izan zen, tenperatura altuegia izatekotan beste 5 minutu gehiagoz luzatuz. Nekrosia lortzeko tenperatura desberdina izan zen itu-organo bakoitzean, esate baterako, karenarena 63-71°C izan zen eta zilbor-hestearena 53°C. Itu-organoen %85-ean nekrosi fokal nabarmena lortu zen. Sonikazio osteko RM irudiek antzeko gris eskalaren aldaketak aurkeztu zituzten, fokuen perfusio aldaketekin bat etorriz.

Amaren azala ez zen erredura larriak gauzatzeko moduko temperaturara heldu. Dena den, abdomenean bigarren graduko erredura aurkeztu zuten bi untxik, eta batean umetoki hormaren kanpoko aldean dekolazioa begiztatu zen. Azterketa histologikoan oso ondo mugatutako ehun nekrotiko eta hemorragikoa ikusi zen, aldameneko ehuna osasuntsua izanik. Azterlan honek RMgHIFU terapia untxi kumeetan zehaztasun eta eraginkortasun handiz egin zitekeela frogatu zuen, itu-organoen nekrosi termiko fokalaren ondorioz. Erresonantziak ehun bigunetako bereizmen handiko irudiak eskaintzen ditu, ultrasoinu bidez gidatutakoak baino itu txikiagoak ahalbidetuz, eta ituen segurtasun mugak milimetro batzuetara murriztuz.

4.4.1.2. Histotripsia

Xu Z, et al-ek 2021. urtean egindako berrikuspenean (17) azaltzen zuten moduan, histotripsia ablazio metodo ez-inbaditzailea, ez-ionizatzailea eta ez-termikoa da. Histotripsia ere kontzentratutako ultrasoinuen erabileran oinarritzen da ehunen suntsipena lortzeko. Hala ere, HIFU etengabeko eta intentsitate altuko sonikazio luzeak erabiltzen eta ondoriozko ablazio termikoa eragiten duen bitartean, histotripsiak ultrasoinu-segida laburrak (mikrosegundokoak) erabiltzen ditu beroa txikiagotzeko, eta presio anplitudearen piko altuagoak eragiten ditu kabitazio akustikoa emateko. Kabitazio akustikoa ultrasoinuek aktibatutako mikroburbuilen eraketan, oszilazioan eta kolapsoan datza. Ultrasoinu presio oso altuek ehun barneko gas inerteen hedapena eta, ondoren, kabitazio burbuilen kolapsoa eragiten dute, distentzio gogorra eta ondoriozko zelulen lisia ekar dezakeena. Eratutako detritus zelularra gorputzak birxurgatzen du hilabete bat eta bi bitartean.

Kim Y, et al-ek histotripsiaren bideragarritasuna terapia fetal moduan frogatu zuten animalia eredu batean 2016. urtean (21). 95-107 egunez haurduntako 9 ardi (10 bildots) artatu ziren, eta bi taldetan banatu ziren. 5 ardiz eta 6 bildotsez osatutako talde kronikoak 150 eguneko haurdunaldi osoa bete zuen eta erditu eta gero batu ziren laginak. 4 ardiz eta 4 bildotsez osatutako talde akutuen kasuan, ordea, tratamendua jaso ondoren haurdunaldia eten zen laginak hartzeko. Bi taldeek tratamendu berdina jaso zuten, baina laginak momentu desberdinetan jaso ziren. Ardiak anestesia orokorrarekin tratatu ziren, etengabeko monitorizazioarekin. Aldi berean histotripsia eta denbora errealeko ultrasoinu irudia lortzeko gailuak akoplatuta

zituen transduktorea erabili zen aurretik depilatutako ardiaren sabelean. 5 μ s luzeko pultsuak igorri ziren 500 Hz maiztasunarekin giltzurrun eta gibelean, 10 eta 16 MP bitarteko presio negatibo pikoak lortuz. Intentsitatea pixkanaka igo zen ituetan burbuila hiperekoikoak antzeman arte. Terapia gauzatzeko batz besteko denbora 10 osoa minutu izan ziren, toki bakoitza 4 segundoz insonatuz. Ardiek ondo jasan zuten tratamendua, eta eten ez ziren haurdunaldietako kumeek haurdunaldi osoa bete zuten eta osasuntsu jaio ziren. Jaio eta aste batera albaitari batek ebaluatu zituen kanpoko zaurien zantzuak, ezohiko jokabidea edo distresa baztertuz. Bi taldeetan tratatutako organoak erresonantzia eta analisi histopatologiko bidez aztertu ziren. Lagin akutuek ondo mugatutako eta ehun urratuz eta hemorragikoz osatutako ablazio eremuak aurkeztu zituzten. Tratutako giltzurrunetan ehun fibrotsuzko arraildura txikia antzeman zen, hantura aktiboaren zantzurik gabe; tratutako gibeletan, aldiz, ez zen inolako lesiorik antzeman. Ardi-eredu honetan, histotripsia bidezko ehunen ablazioak ez zuen konplikazio akaturik eragin, ez kumean ezta haurdunaldian ere, terapia fetalaren segurtasun eta eraginkortasun potentziala bermatuz.

5. EZTABAIDA

Terapia fetalak auzi bereziak azaltzen ditu, erabakiak hartzeko kontuan izan beharrekoak. Lehenik eta behin, arriskuaren balorazioa garrantzitsua da ama zein umekiarentzat. Alderdi honetan, terapia ez-inbaditzailea terapia inbaditzailea baino hobea da. Dena den, esku-hartze orok bere arriskuak ditu, eta hauek aintzat hartzea eta prebenitzea garrantzitsua da, baita terapia zehatz bat erabiltzeko arrisku/onura proportzioa baloratzea ere. Bigarrenik, terapia fetalaren onura batzuk ez dira erreproduzigarriak. Eraginkortasuna areagotzeko, jaio aurreko diagnostiko zehatza, jaio osteko zaintza egokia eta epe luzerako jarraipena nahitaezkoak dira. Hirugarrenik eta azkenik, terapia fetalaren ikerketak erakunde anitzen elkarlana behar du. Terapia batzuen kasuan, gizakiengan egindako ikerketak txikiak dira. Zenbaitetan, gaixotasunaren maiztasun txikiak ere terapiaren estandarizazioa oztopatzen du. Gainera, haurdunek eta umekiek entsegu klinikoetan parte hartzea konplexua izan daiteke.

5.1. HAURDUNENTZAKO OSAGARRIAK

Osagarri bitaminikoen erabileraren onura argia da eta arriskua gutxienekoa. Batez ere hodi neuralaren akatsen intzidentzia nabarmenki jaitsi da osagarriak haurdun guztiei gomendatzen zaienetik. Gainera B9 (azido folikoa) eta B12 bitaminak hidrosolugarriak direnez, intoxikazio arriskua oso txikia da.

5.2. FARMAKOAK

5.2.1. Kortikoideak

Kortikoterapiaren indikazioen artean, erditze goiztiarra (9) eta jaiotzetiko giltzurrun gaineko guruinen hiperplasia (4) ebidentzia zabala duten bitartean, umekiaren tronbozitopenia aloimmunean sarritan kortikoideak BBIG terapiari gehitzen bazaizkio ere, honen eraginkortasuna erakusten duten ebidentziarik ez dago (12). Umekiaren bradiarritmien tratamendu farmakologikoaren inguruan ere datuak mugatuak dira. Esan bezala, umekiaren elektrokardiograman PR tartearen luzapena (1. edo 2. graduko blokeoa) edo ekografian fibroelastosia identifikatzean, amari kortikoideak (10) emateak balizko onurak dakartzala dirudi. Dena den, hau oraindik

ez da guztiz frogatu. Izan ere, ikerketa obserbazional batzuek onuraren aldeko emaitzak erdietsi dituzten bitartean, berrikuspen batzuek ez dute mesede esanguratsurik lortu (5). Horrenbestez, ikerketa gehigarriak faltan dira. Hala ere, hau zaila izan daiteke, umekiaren bradiaritmien maiztasuna txikia izateagatik.

Kortikoideen segurtasunari dagokionez, umetoki-barneko hazkunde atzeratua (UHA) kortikoterapiarekin lotzen da, baina ez dago lotura hau ekintza-efektu erlaziozkoa dela egiaztatzen duen entsegu kontrolatu eta aleatorizaturik (9). Izan ere, umetoki-barneko hazkunde atzeratua erditze goiztiarretan sarriago ematen da, hauek kortikoterapia erabiltzeko indikazioa direlarik (9). Beraz UHA kortikoterapiaren eragin desiragaitz izan daitekeen buruzko ikerketa gehiago behar dela ulertu daiteke. Gainera heldugabetasunaren ondorio larriak pairatzeko arriskua nabarmen txikitzen duela ezin da ukatu. Bestalde, amarengan, hipertentsio arteriala eta hipergluzemia (8), eta dexametasonak oligohidramniosoa (12) eragin ditzaketela badakigu. Beraz, kortikoterapia luzaroan (hainbat asteetan) erabiltzekotan, eragin desiragaitz auresangarrien kontrola komenigarria da.

5.2.2. Magnesio sulfatoa

Magnesio sulfatoarekin esperientzia handia dago. Erditze goiztiarretan neuro babesle ona dela eta arriskua gutxienekoa dela kontuan hartuta, ez dago ardura berezirik farmako hau erabiltzeko orduan.

5.2.3. Antiaritmikoak

Antiaritmikoak umekiaren takikardia suprabentrikularrak (TKSB) tratatzeko erabilgarriak badira ere, Meller CH, et al-ek (10) azaldu bezala, edozein antiaritmiko arritmogenikoa izan daiteke. Honek kontrol elektrokardiografiko ertsia behartzen du, amaren bereiziki. Izan ere, digoxina, antiaritmiko potenteena izanda, amarengan blokeo aurikulo-bentrikularra eragin dezake (8). Gainera umekien TKSB-en maiztasuna txikia izanda, arlo honetan ezagutza gehiago eskuratzeko ahalegina egin beharra dago, diagnostiko goiztiarra optimizatzeke eta, honi esker, emaitzak hobetzeko. Bestalde, Lin TY, et al-ek (8) azaldu bezala, bilakaera luzeko takikardia suprabentrikularrek hidrops fetala eragin dezakete. Puntu honetan, farmakoek karenta zeharkatzeko duten gaitasuna asaldatzen da eta amari emandako antiaritmikoen

eraginkortasuna murrizten da. Beraz, aukera bakarra administrazio inbaditzailea (perkutaneo) da. Horrenbestez, egokiena takikardia garaiz detektatzea da.

5.2.4. Antitiroideoak

Haurdunaldian umekiarentzako antitiroideoak erabiltzea segurua da. Betiere, amari hipotiroidismo iatrogenikoa sorrarazten ez zaiola zaindu behar da, tirotropina edo TSH mailak kontrolatuz.

5.2.5. Hipotentsoreak

Olavarría AS-k (6) sildenafilo zitratoa erresistentzia altuko umetoki arteria, preeklampsia eta UHA bezalako karenaren asaldurentzako aukera terapeutiko gisa proposatzerakoan, oinarri teoriko fisiopatologikoa hartu zuen kontuan. Egia esan, eraginkortasuna enpirikoa baieztatzeko entsegu klinikoak egiteke daude. Dena den, aurkikuntza honek beste hipotentsoreen erabilgarritasunari buruz ikertzea ere iradoki dezake.

5.3. TERAPIA BIOLOGIKOAK

5.3.1. Immunoglobulinak

Isoimmununizazioak eragindako gaixotasun hemolitikoari dagokionez, Papantoniou N, et al-en (14) ustez, hurrengo urteetan amaren immunomodulazioa hidrops fetala ekiditeko eta UBT-en beharra desueztatzeko benetako aukera terapeutikoa izan daiteke. BBIG-tzako indikazioak kasu bakanen ondorioz definitu dira. Hau haurdunaldiaren 15. astea baino lehenagoko umekiaren anemia larria ohiz kanpoko izateagatik edo arrakastarik gabeko kasuak ez argitaratzeagatik izan daiteke. Protokolo zorrotzak araupetu behar lirateke, BBIG dosiak, plasmaferesiarekin konbinatzeko indikazioak eta tratamenduaren amaiera zehaztuz. Bestalde, Winkelhorst D, Oepkes D, et al-ek (11) 2017. urtean adierazi zuten moduan, jaioberriaren tronbozitemia aloimmunearen bakantasuna, eta, ondorioz, tratamendu egokia ezartzeko ebidentzia zientifikoaren sorreraren zailtasuna kontuan hartuta, nazioarteko parte-hartzea beharrezkoa da. Helburua plaketen transfusioa bezalako aukera inbaditzaileak guztiz deuseztatzea eta jaioaurreko BBIG terapia ezartzea da.

Lieberman L, et al-en (12) arabera, umekiaren tronbozitopenia aloimmunearen inguruko ikerketa osagarrien premia oraindino dirau. Beste egitekoen artean, morbidimortalitatea murrizteko tratamendu eta bahetze algoritmoen sorrerak lehentasuna du.

Umekiaren bradiaritmien inguruan, kortikoideekin bezala, BBIG-en balizko onurak frogatzeke daude.

5.4. TERAPIA BERRIAK

5.4.1. Ultrasoinu bidezko ablazioa

5.4.1.1. Intentsitate altuko ultrasoinu kontzentratua (HIFU)

HIFU terapiaren segurtasuna eta eraginkortasuna aztertzeke egindako ikerketen inguruan, Ichizuka K, et al-ek azaldutako TRAP sekuentziadun kasuan (18) ekografiak HIFU eraginaren adierazle zen eremu hiperekoikoa aditzera eman zuen arren, ez zen guztizko ablazioa lortu. Honen arrazoia transduktorearen eta ituaren arteko distantzia izan zitekeen. Izan ere, umeki anomaloaren eta amaren sabelaren gainazalaren arteko distantzia nabarmen handitu zen egun gutxitan, prozedurarako transduktorea aurretik prestatu zelarik. Nahiz eta saiakera guztiz arrakastatsua ez izan, giza umekiaren ehuna modu ez-inbaditzailean desnaturalizatu zitekeela frogatu zen lehen aldiz, HIFU terapiaren erabileraren zabalkuntzarako aurrerapausoa suposatuz.

Okai T, et al-ek deskribatutako kasuan (19), zaila da zehaztea HIFU esposizioa pseudoartrosiarekin lotuta zegoen ala ez, gaixotasun honen kausa ezezaguna da eta. Hala ere, litekeena berezko mutazio batengatik izatea da, leiho akustikoak ez zuelako ponpa-umekia barne hartzen, hau da, HIFU sorta ez zen ponpa-umekitik ezta bere ezkerreko behe gorputz-adarretik pasa. Halaber, ez da uste loturarik dagoenik HIFU prozeduraren eta haurdunaldiko hipertentsioa eta hazkuntza murrizketaren artean, HIFU sorta karenatik pasa ez zelako eta azterketa patologikoan HIFU esposizioaren ondoriozko lesiorik ikusi ez zelako. Hala ere, neurogarapenaren segimendua denbora epe luzeagoan gauzatu beharra dago terapiaren pronostikoa ebaluatzeke. Amari dagokionez, berotasun abdominala eta bizkarreko behe aldeko mina pairatu zuen

HIFU sorta bizkarrezur lunbarrean kontzentratu zenean. 13. astean burututako sonikazioak ez zuten odol-hodiaren oklusioa lortu, seguruenik ultrasoinuen intentsitate ezegokiagatik. Aurretiazko animalia esperimenduetan eraginkorra izandako intentsitatea ez zen gizakian nahikoa izan, hauetan ultrasoinua indargabetzen duen azal azpiko gantz-ehuna lodiagoa izateagatik. Horregatik, energia bikoiztu zen, aurretik animalia esperimenduetan frogatutakoarekin konparatuz, fokua gunean 4.600 W/cm^2 -ko intentsitate teorikoa lortuz eta odol-hodiaren oklusio osoa lortuz. Esperientzia honi jarraituz, HIFU intentsitate altuagoak aztertuko dira hasieratik etorkizuneko kasuak tratatzerakoan. Beraz, berotasun maila eta HIFU sortaren norabidea kontrolatuz, TRAP sekuentzia terapia ez-inbaditzaile bidez tratatu daitekeela dirudi.

Pirkowska K, et al-ek azaldutako RMgHIFU-ri (20) dagokionez, tenperaturaren monitorizazioak berehalako azteraelikadura ahalbidetzen du, terapiaren segurtasuna hobetzeko aukera eskainiz. Etorkizunean animalia handiagoetan esperimenduak egin beharra dago, alde batetik, itu-organoen eta alboko organoen segurtasun mugak definitzeko, bai umekiarenak baita amarenak ere; bestetik, organo handiagoen eta baskularizatuagoen ablazioa frogatzeko.

5.4.1.2. Histotripsia

Histotripsia arloan oraindik entsegu klinikorik egin ez bada ere, beste patologia batzuk tratatzeko esperientzia badago, gibel tumoreak, prostatako hiperplasia onbera eta aortako estenosi kaltzifikatua, hain zuzen (17). Histotripsiak hainbat abantaila eskaintzen ditu. Alde batetik, terapia ez-inbaditzailea da, ehun-selektiboa, eta oso zehatza. Bestetik, ehunak mekanikoki likidotzeko gaitasuna da, baita koagulatze, odol-jarioak ekidituz. Azkenik ekografia histotripsia gidatzeko eta denbora-errealean monitoritzatzeko erabil daiteke. Aitzitik, histotripsiaren muga airez beteriko organoak dira, tronbosiak eta, tumoreen kasuan, metastasiak agertzeko arrazoia ere izan dezakeelarik. Egunera arteko aurrerapen tekniko eta preklinikoak izan arren, etorkizunean garapen teknologikorako, ikerketa preklinikorako eta klinikorako lan asko egin beharra dago, histotripsia egiazko aukera terapeutiko bat bihurtu aurretik.

Kim Y, et al-en ikerketaren (21) analisi histologikoek gibelesko lesioek giltzurrunetakoak baino ehun-urradura zorrotzagoa eta muga zehatzagoak zituztela

erakutsi zuten, tratamendu berdina erabili bazen ere. Giltzurrun ehunaren heterogeneotasunak, tubulu eta odol-hodi ugariengatik sortua, ezberdintasunaren kausa izan liteke. Indar mekaniko handiagoa duten ehunak, hala nola, giltzurrunaren sistema biltzailea eta odol-hodi handiak, histotripsia terapiarekiko erresistenteagoak izan daitezke. Atalase desberdin hauek abantaila gisa ikus litezke, propietate honek, potentzialki ehun espezifikoak modu selektiboan ablazionatzeko aukera emango luke eta.

Aurreko guztia kontuan hartuz, terapia fetal ez-inbaditzailearen konplikazio eta ondorioak gutxi dira. Hala ere, are gehiago gutxiagotu behar dira amaren zein umekiaren pronostikoa hobetzeko. Baina batez ere, ezagupena sakontzeko ikerketa sistematiko zabalak egin behar dira. Hau garrantzi berezia dauka HIFU eta histotripsia bezalako terapia berrien kasuan. Epe luzeko jarraipena ere egin beharko zen bi helbururekin, ama zein jaioberria babesteko eta informazio gehiago batzeko.

6. ONDORIOAK

- Haurdunentzako osagarri bitaminikoak (B9 bitamina edo azido folikoa eta B12 bitamina edo kobalamina) oinarritzakoak dira, hodi neuralaren akatsak bezalako eragabetasunak ekiditen dituztelarik eta eragin desiragaitzik ez dutelarik.
- Kortikoterapiak goiztiartasunarekin lotutako ondorio hilgarrien arriskua murrizten du haurdunaldiaren 34. astearen aurreko erditze goiztiarra baino 1-10 egun lehenago emanda, eta jaiotzetiko giltzurrun gaineko hiperplasia (GGH) pairatzeko arriskua duten nesken gan birilizazioa murrizten du. Hala ere, eragin ditzakeen ondorio metaboliko eta kardiobaskularren kontrola beharrezkoa da, bereizi pautu luzeetan. Bestalde, umekiaren tronbozitemia aloimmunean edo umekiaren bradiarritmian ikerketa osagarriak behar dira. Kortikoterapia jaso ondoren, umetoki-barneko hazkunde atzeratua pairatutako umekiek epe luzeko jarraipena beharko dute, eta hau eragin desiragaitza izan daitekeen inguruko ikerketa osagarriak behar dira.
- Magnesio sulfatoak burmuin paralisia pairatzeko arriskua txikitzen du haurdunaldiaren 32. astearen aurreko erditze goiztiarra baino lehen emanda.
- Sildenafil zitratoa karenaren disfuntzioarekin lotutako gaixotasunak (erresistentzia altuko umetoki arteria, preeklampsia eta umetoki-barneko hazkunde atzeratua (UHA)) tratatzeko baliozkotasuna baieztatzeke ikerketa osagarriak behar dira.
- Digoxina, sotalola, flekainida eta amiodarona antiaritmikoak baliozkoak dira umekiaren takiarritmia suprabentrikularren maneian.
- Propitiouraziloa (PTO), metimazola eta karbimazola antitiroideoak umekiaren tirotoxicosia tratatzeko erabilgarriak dira, karbimazolak karenera zeharreko igarotze handiena duelarik.
- Haurdunaldiaren 20. astea baino lehenagoko gaixotasun hemolitikoan bera barneko immunoglobulinak (BBIG) eta amaren plasmaferesia umetoki barneko odol-transfusioak baino irtenbide seguruagoa dira, pronostikoa hobetzen dutelarik. Umekiaren tronbozitemia aloimmunean ere BBIG hipertentsio intrakraneala prebenitzeko aukera inbaditzaileak bezain eraginkorra eta

seguruagoa da. Bi kasuetan protokolo eta posologia zehatzak ezartzeke daude. Bestalde, umekiaren bradiarritmietan ikerketa osagarriak behar dira.

- Intentsitate altuko ultrasoinu kontzentratua (HIFU) bidez alderantzizko perfusio arterial (TRAP) sekuentziadun giza-umekiaren arteria arrakastaz eta segurtasunez ablazionatzea lortu izan da, abdomen kanpoaldetik, eta ekografia bidez gidatuta. Teknika hau optimizatzea eta ikerketa esperimental gehiago egitea garrantzitsua da, ultrasoinuen intentsitatea zehazteko eta praktika klinikoan ezartzeko asmoz. Horretaz gain, erresonantzia magnetiko bidez gidatutako HIFU (RMgHIFU) erabili izan da animalia ereduetan, zehaztasun handiagoa eskainiz.
- Histotripsiarekin lortutako animalia ereduetao lehen emaitzek umekien organoetan segurtasun osoz erabil daitekeela iradokitzen dute, baina oraindik garapen teknologiko eta ikerketa sakona egin beharra dago, praktika klinikoko ablazio metodoa bihur dadin.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Real Academia Nacional de Medicina (España). Diccionario de términos médicos. Madrid: Médica Panamericana; 2012.
- (2) Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):25-9. Erabilgarri: 10.3109/14767058.2012.664943.
- (3) Bermejo Sánchez C. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. *Semergen.* 2010;36(8):449-455. English, Spanish. Erabilgarri: 10.1016/j.semerg.2010.07.001.
- (4) Bañuelos Marco B, González R, Ludwikowski B, Lingnau A. Effectiveness of Prenatal Intervention on the Outcome of Diseases That Have a Postnatal Urological Impact. *Front Pediatr.* 2019;7:118. Erabilgarri: 10.3389/fped.2019.00118.
- (5) Otaño L, Meller CH, Aiello H. Avances en terapia fetal. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(4):332-44. Erabilgarri: 10.5546/aap.2013.332.
- (6) Olavarría AS. Terapéutica fetal no invasiva. *Rev peru ginecol obstet.* 2016;62(2):189-201. Erabilgarri: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v62i1902>.
- (7) Dempsey AC, Overton TG. Advances in fetal therapy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2015;25(7):203-207. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2015.04.003>.
- (8) Lin TY, Wataganara T, Shaw SW. From non-invasive to invasive fetal therapy: A comprehensive review and current update. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(4):595-601. Erabilgarri: 10.1016/j.tjog.2021.05.004.
- (9) Hallman M. The Story of Antenatal Steroid Therapy before Preterm Birth. *Neonatology.* 2015;107(4):352-7. Erabilgarri: 10.1159/000381130.
- (10) Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P, et al. Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(2):49-161. Erabilgarri: 10.5546/aap.2020.eng.e149.
- (11) Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies.

Expert Rev Hematol. 2017;10(8):729-737. Erabilgarri: 10.1080/17474086.2017.1346471.

(12) Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol.* 2019;185(3):549-562. Erabilgarri: 10.1111/bjh.15813.

(13) Ortiz-Garrido A, Cuenca-Peiró V, Conejo-Muñoz L, Picazo-Angelín B, de Mora-Martín M, Zabala-Argüelles JI. Fetal Arrhythmias: Diagnosis, Treatment and Perinatal Outcome. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):817-9. Erabilgarri: 10.1016/j.rec.2015.05.010.

(14) Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. *J Perinat Med.* 2013;41(1):71-82. Erabilgarri: 10.1515/jpm-2012-0093.

(15) Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood.* 2017;129(11):1538-1547. Erabilgarri: 10.1182/blood-2016-10-739656.

(16) Shaw CJ, ter Haar GR, Rivens IH, Giussani DA, Lees CC. Pathophysiological mechanisms of high-intensity focused ultrasound-mediated vascular occlusion and relevance to non-invasive fetal surgery. *J R Soc Interface.* 2014;11(95). Erabilgarri: 10.1098/rsif.2014.0029.

(17) Xu Z, Hall TL, Vlasisavljevich E, Lee FT Jr. Histotripsy: the first noninvasive, non-ionizing, non-thermal ablation technique based on ultrasound. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):561-575. Erabilgarri: 10.1080/02656736.2021.1905189.

(18) Ichizuka K, Hasegawa J, Nakamura M, Matsuoka R, Sekizawa A, Okai T, et al. High-intensity focused ultrasound treatment for twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):476-478. Erabilgarri: 10.1002/uog.11114.

(19) Okai T, Ichizuka K, Hasegawa J, Matsuoka R, Nakamura M, Shimodaira K, et al. First successful case of non-invasive in-utero treatment of twin reversed arterial

perfusion sequence by high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):112-4. Erabilgarri: 10.1002/uog.12466.

(20) Piorowska K, Waspe AC, Wang T, Mougenot C, Ryan G, Drake JM, et al. Noninvasive ablation of rabbit fetal and placental tissue targets in utero using magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound. *Prenat Diagn.* 2019;39(5):394-402. Erabilgarri: 10.1002/pd.5443.

(21) Kim Y, Fifer CG, Gelehrter SK, Owens GE, Berman DR, Vlaisavljevich E, et al. Developmental impact and lesion maturation of histotripsy-mediated non-invasive tissue ablation in a fetal sheep model. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(6):1047-55. Erabilgarri: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.12.014.