Avances en terapia fetal *Advances in fetal therapy*

Dr. Lucas Otaño^a, Dr. César Hernán Meller^a y Dr. Horacio Aiello^a

RESUMEN

En ciertas ocasiones puede ser necesario realizar una intervención prenatal con el objetivo de salvar la vida fetal o prevenir un daño permanente. Estas intervenciones terapéuticas prenatales pueden ser clasificadas en farmacológicas o invasivas. Las primeras están caracterizadas por la administración de medicamentos a la madre que atraviesan la placenta y ejercen una acción terapéutica sobre el feto. Las invasivas incluyen intervenciones percutáneas con aguja fina, fetoscopías y cirugías a cielo abierto. Nos referiremos en este trabajo a las principales intervenciones prenatales que se realizan en la actualidad.

Palabras clave: *terapia fetal, cirugía fetal, investigación fetal, procedimientos invasivos.*

SUMMARY

Fetal therapy may be needed in certain clinical settings with the primary indication to improve perinatal or long-term outcomes for the fetus or the newborn. It can be classified in *pharmacotherapy or non-invasive*, and *invasive therapy*. The first one involves the administration of drugs to the mother that cross the placenta and get to the fetus, a non-invasive approach. On the other hand, invasive therapy involves the use of needles, fetoscopic treatments or open fetal surgery. This review provides an update of non-invasive and invasive fetal therapy.

Key words: *fetal therapy, fetal surgery, fetal research, invasive procedures.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.332>

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la mayoría de los defectos congénitos suele ser en la etapa posnatal pero, ocasionalmente, puede ser necesario realizar una intervención prenatal con el objetivo de salvar la vida fetal o prevenir un daño permanente. El procedimiento puede servir para corregir una anomalía, o para detener o revertir la progresión de una condición con riesgo de muerte, permitiendo al feto ganar edad gestacional y diferir el tratamiento definitivo para la etapa posnatal.

TERAPIA FETAL: GENERALIDADES

La terapia fetal comenzó cuando Liley¹ hizo la primera transfusión fetal intraperitoneal como tratamiento de la anemia fetal por isoimmunización Rh. Desde entonces se ha intentado una innumerable cantidad de intervenciones, sin embargo, muy pocas han sido probadas como beneficiosas.² Nos referiremos a las principales intervenciones prenatales que se realizan hoy y que tienen un beneficio probado o que las evidencias disponibles sean lo suficientemente fuertes como para poder asumir un probable beneficio.

CLASIFICACIÓN

Las intervenciones terapéuticas prenatales pueden ser clasificadas en farmacológicas no invasivas y en invasivas (*Tabla 1*). En este último grupo se distinguen intervenciones percutáneas con aguja fina, fetoscopías y cirugías a cielo abierto.

TERAPIA FETAL FARMACOLÓGICA O NO INVASIVA

Existen distintas situaciones en la cuales se indican medicamentos a la madre que atraviesan la placenta y ejercen una acción terapéutica sobre el feto (*Tabla 2*).

Corticoides en el parto prematuro

Se administra betametasona o dexametasona IM a la madre en embarazos en riesgo de parto prematuro entre las 24 y 34 semanas para disminuir el riesgo de las complicaciones neonatales graves de la prematuridad. Es la intervención prenatal de terapia farmacológica más frecuentemente utilizada,

a. Servicio de
Obstetricia y Unidad
de Medicina Fetal,
Hospital Italiano de
Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. César Hernán
Meller: cesar.meller@
hospitalitaliano.org.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-5-2013
Aprobado: 19-5-2013

aunque existen aún controversias en relación a la eficacia y seguridad de dosis únicas versus dosis repetidas,³⁻⁶ si se debe administrar en los pretérminos tardíos (mayor a 34 semanas)⁷ o si tienen algún rol antes de las 24 semanas.⁸

Sulfato de magnesio como neuroprotector en el parto prematuro

Administración EV ante la inminencia de un parto antes de las 32 semanas. La intervención disminuye entre 40-50% el riesgo de parálisis

cerebral.^{9,10} La mayoría de los centros utilizan dosis similares a las que se usan en la eclampsia.

Corticoides en la malformación adenomatoidea quística (MAQ) de pulmón

Véase "Lesiones pulmonares".

Corticoides (dexametasona) en embarazos en riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Los corticoides se emplean para prevenir la

TABLA 1. Clasificación de la terapia fetal con ejemplos de patologías y de tipo de intervención

Tipo de terapia fetal		Patología	Tratamiento
Farmacológica		Complicaciones de la prematurez: Dificultad respiratoria Hemorragia intracraneana Enterocolitis necrotizante	Corticoides a la madre
		Arritmia fetal	Antiarrítmicos a la madre
		Hiperplasia suprarrenal congénita	Corticoides a la madre
		Hidrops secundario a MAQ y SPB	Corticoides a la madre
		Trombocitopenia aloinmune	Inmunoglobulinas y corticoides a la madre
Invasiva	Percutánea	Hidrotórax fetal y lesiones pulmonares complicados con hidrops	Drenaje con aguja fina y colocación de catéter de derivación tóraco-amniótico. Ablación vascular en secuestro pulmonar
		Anemia grave	Transfusión intrauterina intravascular y/o intraperitoneal
		Síndrome de transfusión feto-fetal luego de las 26 semanas	Amniorreducción
		Gemelo acárdico (TRAP)	Ablación con radiofrecuencia
		Megavejiga (obstrucción urinaria baja)	Colocación de catéter de drenaje vésico-amniótico
		Cardiopatías	Valvuloplastia aórtica en estenosis aórtica. Valvuloplastia pulmonar en estenosis pulmonar. Septostomía en foramen oval restrictivo
	Endoscópica	Síndrome de transfusión feto-fetal antes de las 26 semanas	Ablación con láser de anastomosis vasculares
		Hernia diafragmática grave	Obstrucción de la vía aérea con balón endotraqueal
		Bandas amnióticas	Resección de las bandas
	A cielo abierto	Mielomeningocele	Cierre de la lesión
		CHAOS	EXIT

MAQ: malformación adenomatoidea quística; SPB: secuestro bronco-pulmonar; TRAP: perfusión arterial reversa entre gemelos; CHAOS: secuencia de obstrucción congénita de la vía aérea superior; EXIT: tratamiento intraparto "ex útero".

virilización de los genitales externos de fetos femeninos afectados por déficit de la enzima 21-hidroxilasa.¹¹ Ante el diagnóstico de un feto femenino afectado, la indicación es que las madres reciban dexametasona desde antes de las 8 semanas de amenorrea y durante el resto del embarazo. Cuando el feto es masculino o femenino no afectado, la dexametasona debe discontinuarse.^{11,12}

El diagnóstico prenatal de HSC se realiza a través del análisis molecular durante el primer trimestre de embarazo en vellosidades coriónicas. En situaciones especiales se puede hacer en etapa preimplantación en blastómera, o más recientemente en ADN fetal libre en plasma materno.

Dexametasona oral o inmunoglobulinas endovenosas (IGEV) para el bloqueo cardíaco aurículo-ventricular (AV) congénito

El bloqueo congénito en un corazón sin defectos anatómicos suele vincularse a la presencia de anticuerpos anti-Ro (anti-SSA) y anti-La (anti-SSB),^{12,13} con un riesgo de bloqueo AV de 1 a 2% si no tienen antecedentes y de 20% si tuvieron un hijo previo afectado.¹⁴ Se han comunicado posibles beneficios con la administración materna de corticoides o de inmunoglobulina EV, sea una vez establecido el bloqueo (bradicardia evidente) o cuando se

detecta una prolongación del PR mecánico por Doppler.^{12,14-16} Los datos son limitados y aún no se han podido demostrar beneficios consistentes y reproducibles.¹²

Antiarrítmicos en taquiarritmias fetales

La taquicardia fetal sostenida (mayor a 180 latidos por minutos-lpm) se asocia a alta morbilidad perinatal y puede ser revertida con antiarrítmicos administrados a la madre.^{12,15,17,18}

En fetos no hidróticos la digoxina logra conversión a ritmo sinusal en el 60% de los casos; en fetos hidróticos es necesaria la combinación con otras drogas como sotalol, la flecainida, y en menor medida la amiodarona.^{12,15,18-20}

Inmunoglobulinas y corticoides en trombocitopenia aloinmune

La trombocitopenia aloinmune se produce por el pasaje de anticuerpos maternos de tipo IgG contra antígenos plaquetarios fetales.²¹⁻²² Cuando es grave (plaquetas < 50 000/ml)^{23,24} puede ocasionar hemorragia intracraneal (HIC) en 10% de los casos²⁵ y causar la muerte o daño neurológico grave.^{23,26}

El tratamiento habitual de efectuar cesárea electiva y transfusión de plaquetas en la etapa postnatal o la transfusión fetal seriada de plaquetas^{25, 27} ha sido reemplazado por la

TABLA 2. Terapia farmacológica prenatal: indicaciones actuales (adaptado de Hui y Bianchi, 2011)

Patología fetal	Terapia prenatal farmacológica	Vía de administración
Prematurez ≤ 34 semanas	Betametasona o dexametasona	IM materna
Prematurez ≤ 32 semanas	Sulfato de magnesio	EV materno
Malformación adenomatoidea quística de pulmón	Betametasona	IM materna
Hiperplasia adrenal congénita	Dexametasona	Oral materna
Bloqueo cardíaco congénito	Dexametasona Inmunoglobulinas	Oral materna EV materna
Taquiarritmias	Antiarrítmicos (ej.: digoxina, sotalol, flecainide, amiodarona)	Oral o EV materna, IM o EV fetal
Acidemia metilmalónica	Vitamina B 12	Oral o IM materna
Deficiencia carboxilasa sintetasa	Biotina	Oral materna
Deficiencia 3-fosfoglicerato-deshidrogenasa	L-serina	Oral materna
Convulsiones dependientes de piridoxina	Piridoxina	Oral materna
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Plasma fresco	EV o intraperitoneal fetal
Bocio hipotiroideo fetal	Levotiroxina	Intra-amniótico; IM fetal
Tirotoxicosis fetal post-ablación tiroidea materna	Propiltiouracilo	Oral materna
Polihidramnios, gemelares monoamnióticos, síndrome de Bartter	AINES (indometacina, sulindac)	Oral materna

AINES: antiinflamatorio no esteroide.

administración de inmunoglobulinas a la madre entre las semanas 20 y 32 de gestación, con una tasa de éxito cercana al 100%, en términos de ausencia de HIC.²⁷ En las embarazadas con un hijo previo con HIC el tratamiento podría comenzarse antes: entre las 12 a 16 semanas.^{24,26-28}

También se describen beneficios con el tratamiento de prednisona, sola o asociada a las inmunoglobulinas.²³

TERAPIA FETAL INVASIVA

Anemia fetal

A pesar de la disminución de su prevalencia, la isoimmunización Rh (anti-D) sigue siendo la principal causa de anemia fetal.

El manejo del embarazo en riesgo para anemia fetal implica una serie de estudios complementarios:

- Titulación de anticuerpos (prueba de Coombs indirecta)
- ADN para determinación del Rh fetal: su determinación se realiza en células de líquido amniótico o de vellosidades coriónicas y, más recientemente, a través del estudio de ADN fetal libre en sangre materna.²⁹⁻³¹
- Espectrofotometría del líquido amniótico (Delta O-450 en el gráfico de Liley)
- Velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (PS-ACM)
- Cordocentesis: es el estándar de oro para evaluar el grado de anemia fetal.

La amniocentesis y posterior espectrofotometría del líquido amniótico han sido reemplazadas por la evaluación del PS-ACM^{32,33} ya que es más sensible y específico, no tiene riesgos fetales y permite detectar otro tipo de anemias no debidas a hemólisis.³⁴⁻³⁷

Cuando el PS-ACM revela una anemia grave está recomendado realizar una cordocentesis diagnóstica y eventualmente terapéutica.^{33,38} Las transfusiones intrauterinas (TIU) son el tratamiento de elección de la anemia fetal, y pueden administrarse por vía intravascular o intraperitoneal,³⁸ en ambos casos con aguja fina guiada por ecografía.

La transfusión intravascular en la vena umbilical es la ideal ya que tiene un acceso directo a la sangre fetal, permite medir los niveles de hemoglobina previos a la TIU, estimar muy precisamente el volumen a transfundir, medir los niveles de hemoglobina postransfusionales y presenta una mayor tasa de supervivencia que

la técnica intraperitoneal, especialmente en fetos hidróticos.

Embarazo gemelar monocorial (MC) complicado

En el embarazo MC los gemelos comparten la misma placenta con anastomosis vasculares entre ambas circulaciones (*Figura 1*). Las principales complicaciones se deben a una distribución despareja de la porción de placenta que le toca a cada feto o a un desbalance hemodinámico entre las circulaciones³⁹⁻⁴¹ (*Figura 2*). Señalaremos las más trascendentes y de mayor riesgo.

1. Síndrome transfundido-transfusor (STT)

Es una complicación grave que se produce en el 8 a 15% de los gemelos MC.^{39,40,42} El desequilibrio hemodinámico resulta en un oligoamnios por hipovolemia en el feto donante y un polihidramnios por sobrecarga en el receptor. La clasificación utilizada universalmente es la propuesta por Quintero (*Figura 2c*). Hasta un 75% de los casos en el estadio I se estabilizan o revierten, por lo cual una conducta expectante parece razonable.⁴⁰ Los estadios II, III y IV tienen muy mal pronóstico perinatal para ambos fetos y deben ser asistidos con cierta urgencia ya que, sin tratamiento, alrededor del 90% mueren intraútero o en la etapa neonatal y alrededor del 50% de los sobrevivientes presentan déficit neurológico por prematurez o por la muerte intrauterina del otro gemelo.⁴³ El estadio V con un feto muerto no requiere tratamiento.

Los tratamientos descriptos para el STT son:

FIGURA 1. Ejemplo de anastomosis, en este caso arterio-venosas

septostomía, amniodrenaje seriado, ablación con láser por fetoscopia de las anastomosis vasculares y feticidio selectivo (opción de segunda línea y sólo en países con aborto legal).^{39-40,44} Un ensayo clínico aleatorizado⁴⁵ y posteriores revisiones y metaanálisis³⁹ demostraron una mayor supervivencia y menor incidencia de secuelas neurológicas en el grupo de embarazos tratados con fetoscopia-láser. En la actualidad la ablación con láser (Figura 3) es el tratamiento de elección en embarazos de 16 a 26 semanas de gestación y hasta las 28 semanas para algunos centros.³⁹

2. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) selectivo

Cuando la porción de placenta de cada gemelo es muy desigual se puede producir una RCIU selectiva, definido como peso fetal estimado menor al p10 y/o una discordancia entre los pesos fetales mayor al 25% (Figura 2b). Aún no hay indicaciones estandarizadas de terapia fetal, pero se están evaluando algunas intervenciones como fetoscopia-láser y feticidio selectivo.^{39,46-47}

FIGURA 2. Embarazo gemelar monocorial: no complicado (a) y complicado (b y c)

MC: monocorial.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

STT: síndrome transfusor transfundido.

LA: líquido amniótico.

BVM: bolsillo vertical máximo.

FIGURA 3. Ablación de las anastomosis placentaria con láser por fetoscopia

3. TAPS o secuencia de anemia-policitemia entre gemelos

En ocasiones se desarrolla un cuadro de anemia en uno de los gemelos y de policitemia en el otro. Puede ser espontáneo (hasta 5%) o post fetoscopia-láser para el tratamiento del STT (hasta en el 13%) y se debería a la persistencia de anastomosis filiformes permeables.^{37,39,41-42} El manejo no está estandarizado pero en casos graves y edades gestacionales precoces estaría indicado la ablación láser por fetoscopia.

4. TRAP "Twin reverse arterial perfusion" o gemelo acárdico-acéfalo

Se trata de un gemelo sin polo cefálico y sin corazón (Figura 4) cuya circulación ingresa en forma reversa por la arteria umbilical, y es mantenida por el corazón del gemelo sano

FIGURA 4. Muerte intrauterina en un embarazo con TRAP (perfusión arterial reversa entre gemelos)

FIGURA 5. Ablación con radiofrecuencia (flecha) a nivel de los vasos intrafetales del gemelo acárdico

o "bomba".^{41,48} Esta situación puede llevar al gemelo "bomba" a la insuficiencia cardíaca e hidrops, con muerte fetal o parto inmaduro.

El tratamiento consiste en el bloqueo de la circulación de los vasos umbilicales del gemelo acárdico mediante la coagulación bipolar o coagulación láser del cordón, o la ablación con radiofrecuencia intraabdominal.⁴¹ (Figura 5).

Lesiones pulmonares

Las anomalías pulmonares pueden producir hidrops fetal por efecto de masa y requerir tratamiento prenatal. Las más frecuentes son la malformación adenomatoidea quística (MAQ) y el secuestro broncopulmonar (Figura 6).⁴⁹ La mayoría (60 a 80%) no producen complicaciones prenatales,⁴⁹⁻⁵¹ pero los casos que evolucionan a hidrops fetal tienen una mortalidad perinatal de alrededor del 95%, motivo por el cual se plantea un tratamiento prenatal.

En las lesiones sólidas como la MAQ microquística se indica como primera intervención la administración de corticoides en forma similar que para la maduración pulmonar fetal. Se han descrito entre 50 y 80% de reversión del hidrops con corticoides.^{12,49} En los casos que no responden se plantea un tratamiento invasivo. Grupos con experiencia en cirugía fetal a cielo abierto utilizan esta vía para la resección de la masa,⁵² mientras

FIGURA 6. Ejemplo de malformación adenomatoidea quística (MAC) macroquística (superior) y de secuestro pulmonar (inferior). Nótese la rama de la aorta (flecha) que irriga el secuestro.

que otros realizan técnicas percutáneas como ablación láser⁴⁹ o con drogas esclerosantes como el polidocanol⁵³ o el N-butil 2-cianoacrilato⁴⁹ del vaso nutricio en caso de secuestro pulmonar, o polidocanol en la lesión para MAQ.⁵⁴

En las lesiones macroquísticas las opciones terapéuticas incluyen la toracocentesis con aguja fina para drenar el líquido y reducir el tamaño de la masa, o la colocación de un catéter de derivación tóraco-amniótico.^{49,51}

Hidrotórax

Los casos de hidrotórax que progresan hacia el hidrops fetal en etapas precoces del embarazo requieren tratamiento.^{38,55} El abordaje inicial incluye, además de realizar un cariotipo fetal y descartar anomalías asociadas, una toracocentesis evacuadora diagnóstica y eventualmente terapéutica. Si se reacumula el derrame pleural las alternativas para revertir el hidrops son las toracocentesis evacuadoras repetidas o la colocación de un catéter de derivación pleuroamniótica (*Figura 7*). Las tasas de éxito de estas intervenciones están entre el 50 y 80%.

Obstrucción urinaria baja

Las valvas de uretra posterior y la agenesia de uretra son las causas más frecuentes de obstrucción urinaria baja, megavejiga y oligoamnios, con alta mortalidad asociada a hipoplasia pulmonar e insuficiencia renal.⁵⁶⁻⁵⁷ Se han ideado numerosos procedimientos como las vesicocentesis seriadas y la colocación de catéter vésico-amniótico para disminuir los efectos de la obstrucción intra-útero. Una revisión sistemática de la literatura⁵⁶ no solo no pudo demostrar ningún beneficio a favor de la intervención prenatal para preservar la función renal sino que, de hecho, las posibilidades de supervivencia con función renal normal podrían estar disminuidas. Los resultados de un estudio clínico aleatorizado

aún no publicado (*PLUTO trial*) avalarían estas conclusiones, por lo que esta intervención prenatal no pareciera ser recomendable hoy en la mayoría de los casos.

La cistoscopia fetal es una técnica que permitiría distinguir entre valvas y agenesia uretral y realizar el tratamiento en caso de valvas.⁵⁸ Una revisión sistemática⁵⁹ no mostró diferencias en la supervivencia perinatal al comparar cistoscopia vs. catéter vésico-amniótico. Por ende, aún debe ser considerado un procedimiento experimental.^{57,59}

TABLA 3. indicaciones de EXIT

EXIT para asegurar la vía aérea

- Masas cervicales con obstrucción de la vía aérea
- Teratoma cervical
- Malformaciones vasculares o linfáticas
- Bocio
- Neuroblastoma
- CHAOS
 - Atresia laríngea
 - Otros

EXIT para ECMO

- Hernia diafragmática congénita grave
- Cardiopatía congénita grave, por ej.: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico con foramen oval intacto o restrictivo

EXIT para resección

- Masas torácicas con evidencia de obstrucción intratorácica de la vía aérea
- Teratoma mediastinal
- Teratoma pericárdico
- Secuestro broncopulmonar

EXIT para separación:

- Siameses

EXIT: Ex-utero intrapartum therapy, por sus siglas en inglés. CHAOS: congenital high airway obstruction syndrome, por sus siglas en inglés.

FIGURA 7. Hidrops secundario a hidrotórax primario. a) 24 semanas; b) mejoría luego de colocado el catéter (flecha); c) completa resolución; d) recién nacido con venda cubriendo la cicatriz donde se encontraba el catéter

Cirugía fetal a cielo abierto del mielomeningocele

Recientemente se han publicado los resultados de la primera parte del "MOMs trial" (*Management of Myelomeningocele Study*).⁶⁰

La cirugía consiste en una laparotomía, histerotomía y amniotomía hasta exponer el dorso fetal en la zona del defecto y realizar el cierre del defecto con una técnica similar a la que se realiza en la etapa posnatal.

Los resultados demuestran que el cierre del defecto en la etapa prenatal disminuye a la mitad la necesidad de derivación ventriculoperitoneal (40% vs. 82%) y mejora la función motora evaluada a los 30 meses de edad de los niños con mielomeningocele.⁶⁰ Por otra parte, la intervención prenatal aumenta los riesgos de complicaciones fetales en especial prematuridad: 46% vs. 5% de nacimientos antes de las 34 semanas, y maternas: defecto de la cicatriz de la histerotomía: 36% vs. 0%.⁶⁰

Un interrogante central es si el beneficio del feto afectado justifica los riesgos perinatales (prematuridad) y maternos asociados a esta cirugía. Las posturas frente a los resultados son controvertidas. El estudio aún continúa⁶¹ y, en la práctica clínica, alrededor del 50% de los embarazos con un feto con mielomeningocele tienen por lo menos un criterio de exclusión de acuerdo al estudio MOM;⁶² la cirugía fetal a cielo abierto se asocia con potenciales complicaciones maternas graves; y requiere una curva de aprendizaje significativa de todo un equipo. Los resultados del estudio no deberían generalizarse para pacientes que sean atendidos en centros con baja experiencia.^{60,63,64}

Una conclusión incuestionable del estudio es que el cierre o la protección del

defecto de la exposición al líquido amniótico, disminuye parcialmente la alta morbilidad del mielomeningocele. Pareciera prudente, mientras se completa el estudio MOM, volcar los mayores esfuerzos en modelos experimentales para lograr la cobertura del defecto a través de técnicas menos invasivas que minimicen los riesgos maternos y fetales y que permitan el abordaje en edades gestacionales más precoces.

Terapia "ex-útero intraparto" (EXIT: *Ex-utero intrapartum therapy*)

Es una técnica que se realiza en el momento de la cesárea y permite mantener la circulación placentaria para oxigenar al feto mientras se asegura la vía aérea (*Figura 8*), y la ventilación al momento del nacimiento. Las indicaciones pueden verse en la *Tabla 3*.^{65,66}

La principal complicación materna es la hemorragia, la cual puede ser producida por inadecuada retracción uterina y/o por inadecuada hemostasia del lecho quirúrgico. Las complicaciones fetales suelen resultar de un intercambio útero placentario alterado, por compresión del cordón, contracciones y/o desprendimiento placentario.⁶⁵

TERAPIAS PRENATALES EN DESARROLLO Y DE RECIENTE EVALUACIÓN

Intervenciones cardíacas prenatales

Son procedimientos percutáneos que se realizan a través de aguja fina, con alto riesgo de complicaciones fetales (*Tabla 4*) y bajo riesgo para la madre. La mayor experiencia se acumula en valvuloplastia aórtica para estenosis aórtica crítica (EA), valvuloplastia pulmonar para atresia pulmonar y ventrículo derecho hipoplásico, y la septostomía interauricular para síndrome

FIGURA 8. EXIT (tratamiento intraparto ex-útero) en un feto con un higroma cervical lateral

de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) con foramen oval intacto o restrictivo.

Valvuloplastia intraútero en estenosis aórtica (EA) crítica

Algunos casos de síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) serían secundarios a una EA en la etapa prenatal. Se ha propuesto en los fetos con EA que evolucionarán indefectiblemente a un SCIH, efectuar la valvuloplastia aórtica fetal con el objetivo de lograr una circulación biventricular, para lo cual se deben reunir varios requisitos (Tabla 5).⁶⁷ Estos criterios de selección no están aun totalmente consensuados.⁶⁸

El procedimiento se realiza introduciendo, a través de una punción del abdomen materno, una aguja en el ventrículo izquierdo fetal. Posteriormente se pasa a través de la aguja un catéter con un balón de insuflación aórtica que se coloca en la válvula estenótica, y luego se insufla el balón⁶⁹ (Figura 9).

FIGURA 9. Valvuloplastia aórtica fetal

TABLA 4. Tasa de complicaciones de la valvuloplastia fetal

Centro	n	Bradicardia	Derrame pericárdico	Trombosis del VI	Muerte fetal
Boston	70	17%	14%	15%	7,6%
Linz	24	38%	12,5%	20,8%	12,5%

TABLA 5. Criterios de selección para valvuloplastia aórtica fetal

- Estenosis aórtica como lesión dominante con todos los siguientes criterios:**
 - Movilidad de las valvas aórticas disminuidas.
 - Jet de flujo anterógrado a través de la válvula aórtica, medido con Doppler color, menor al diámetro del anillo valvular.
 - Obstrucción subvalvular al tracto de salida del VI: ausente o mínima
- Progresión a síndrome de corazón izquierdo hipoplásico:**
 - Función del VI cualitativamente disminuida y alguno de los criterios (a) o (b):
 - (a) Flujo en el arco aórtico transversal (entre las dos primeras arterias braquiocéfálicas): retrógrado o bidireccional en cualquier momento del ciclo.
 - (b) Dos de los siguientes criterios:
 - Flujo mitral: monofásico (no se pueden identificar las ondas "E" y "A")
 - Foramen oval:
 - Permeable: flujo de izquierda a derecha.
 - Cerrado (septum interauricular intacto): abombamiento del tabique hacia la derecha
 - Venas pulmonares: flujo reverso o bidireccional.
- Posibilidad de éxito técnico del procedimiento y potencial progresión a circulación biventricular en etapa postnatal:**
 - Eje largo del VI: puntaje Z > -2
 - Estenosis aórtica (no atresia aórtica)
 - Anillo de la válvula mitral: puntaje Z > -3

Además, se desarrolló un puntaje para intentar refinar la selección de pacientes, los cuales deberían reunir al menos 4 de los siguientes criterios:

- Eje largo del VI: puntaje Z > 0
- Eje corto del VI: puntaje Z > 0
- Anillo de la válvula aórtica: puntaje Z > -3,5
- Anillo de la válvula mitral: puntaje Z > -2
- Regurgitación mitral o estenosis aórtica: máximo gradiente sistólico ≥ 20 mmHg

VI: ventrículo izquierdo

Las series más extensas describen, en aquellos casos en los cuales el procedimiento pudo realizarse, tasas de circulación biventricular entre 30 y 60%.^{67,70} La importancia de estos resultados es controvertida, siendo alentadores para algunos y “decepcionantes” para otros.⁶⁸

Valvuloplastia intraútero en atresia pulmonar con septum interventricular intacto

El objetivo es el mismo que en el caso de la estenosis aórtica crítica, intentar conseguir una circulación biventricular en la etapa postnatal, pero la experiencia es mucho menor. En la *Tabla 6* se listan los criterios de selección⁷¹ y en la *Tabla 7* los resultados de dos de los centros con más experiencia del mundo.

Septoplastia auricular intraútero

Ciertos casos con SCIH presentan un foramen oval intacto o restrictivo, y los fetos con atresia pulmonar con septum interventricular intacto tienen una tasa de mortalidad neonatal muy elevada.

Algunos centros realizan en casos muy seleccionados la septoplastia auricular *in-útero*, con el objetivo de abrir el septum auricular usando un balón o un *stent*. El grupo de Boston comunicó en 21 casos realizados en fetos con SCIH una tasa de éxito técnico de un 90% pero

con una mortalidad intraútero del 10% y una mortalidad temprana de recién nacidos del 42%.^{68,72} El grupo de Linz también comunica un pronóstico pobre en este tipo de pacientes.⁷³

Oclusión traqueal endoscópica fetal para tratamiento de hernia diafragmática congénita (HDC)

La HDC aislada se asocia a una mortalidad del 30 al 50%, debido principalmente a la hipoplasia pulmonar resultante.⁷⁴⁻⁷⁵ En la mayoría de los casos el defecto es izquierdo. Cuando se diagnostica prenatalmente, es fundamental realizar una evaluación exhaustiva para poder establecer un pronóstico y, eventualmente en el futuro, identificar los casos que podrían beneficiarse con un tratamiento prenatal. Primero hay que descartar que no haya otras anomalías (40% de los casos tienen anomalías asociadas o forman parte de un síndrome genético).⁷⁴⁻⁷⁵ Segundo, hay que evaluar el tamaño pulmonar y determinar si el hígado está herniado. Existen otros factores pronósticos, pero los mencionados son los más importantes.

El tamaño pulmonar se evalúa a través del *índice pulmón/cabeza observado, sobre el esperado*, y es utilizado para la clasificación de acuerdo a la supervivencia en leve, moderado, grave y extremo (*Figura 10*).^{75,76}

El tratamiento prenatal actualmente en evaluación para la HDC aislada es la oclusión traqueal transitoria por fetoscopia entre las semanas 28 y 34 con balón, lo cual mejoraría el desarrollo pulmonar. Si bien existen evidencias de que la intervención mejoraría el pronóstico,^{74,75,77-80} especialmente en los casos extremos, se están realizando dos ensayos clínicos aleatorizados para evaluar su aplicación en los casos moderados y graves (www.totaltrial.eu).

COMENTARIOS FINALES

En determinadas situaciones, en las cuales un defecto genere riesgo de vida o daño permanente, puede considerarse la posibilidad de realizar una terapia prenatal⁸¹⁻⁸² siempre y cuando se puedan reunir los siguientes requisitos: tener

TABLA 6. Criterios de selección para valvuloplastia pulmonar

- Atresia pulmonar valvular membranosa:
 - Con valvas o membrana identificables.
 - Sin apertura sistólica.
 - Sin pasaje de flujo por Doppler color a través de la válvula pulmonar.
- Septum interventricular intacto o con una comunicación interventricular muy restrictiva.
- Hipoplasia del ventrículo derecho, con:
 - Ventrículo derecho cualitativamente pequeño pero identificable.
 - Puntaje z de la válvula tricúspide < -2 (el tamaño de la válvula tricúspide es predictor de circulación uni o biventricular) (Salvin et al., 2006, Allan, 2012).

TABLA 7. Resultados de la valvuloplastia pulmonar fetal

Centro	N	Procedimiento técnicamente exitoso	Circulación biventricular
Boston	10	6 (60%)	4*
Linz	6	4 (66%)	3

(*) Un caso tenía planificada la cirugía biventricular en el momento de escribir el trabajo.

FIGURA 10. Supervivencia de fetos con hernia diafrágica congénita izquierda aislada, de acuerdo al índice observado/esperado pulmón/cabeza y a la localización hepática (adaptado de DeKoninck, 2011⁷⁵)

un diagnóstico preciso, conocer la historia natural de la enfermedad, tener una intervención disponible que permita prevenir, corregir, paliar, postergar o mejorar un mal resultado, y que dicha intervención presente mínimos riesgos maternos. En estos casos es recomendable que la terapia fetal sea realizada en centros con amplia experiencia en el área de la medicina fetal. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *BMJ* 1963;2:1107-9.
- Nicolaides KH, Chitty LS. Fetal therapy: progress made and lessons learnt. *Prenat Diagn* 2011;31(7):619-20.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;20:357(12):1190-8.
- Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, et al; ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;20:357(12):1179-89.
- Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010;126(5):e1045-55.
- Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, et al. MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;20:372(9656):2143-51.
- Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Marcotte MP. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation: an evaluation of neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):909-16.
- Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;7:306(21):2348-58.
- Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(5):516-29.
- Doyle LW. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(2):154-9.
- New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5651-7.
- Hui L, Bianchi D. Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies: a 2011 update. *Prenat Diagn* 2011;31:735-74.
- Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;21:110(12):1542-8.
- David AL, Atallah I, Yates R, Sullivan I, et al. Congenital fetal heart block: a potential therapeutic role for intravenous immunoglobulin. *Obstet Gynecol* 2010;116(Suppl 2):543-7.
- Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori D. Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(4):623-9.
- Wojakowski A, Izbizky G, Carcano ME, Aiello H, et al. Fetal Doppler mechanical PR interval: correlation with fetal heart rate, gestational age and fetal sex. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(5):538-42.
- Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE, Ververs TF, et al. Drug treatment of fetal tachycardias. *Paediatr Drugs* 2004;4(1):49-63.
- Jaeggi ET, Carvalho JS, DeGroot E, Api O, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol:

- results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011;124(16):1747-54.
19. Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, Collins KK, et al. Effectiveness of sotalol as first-line therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 2012;109(11):1614-8.
 20. Uzun O, Sinha A, Beattie B. Letter by Uzun et al regarding article, "comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study". *Circulation* 2012;125(20):e956.
 21. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, et al. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11(5):CD004226. doi: 10.1002/14651858.CD004226.pub3.
 22. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ Jr, Bussel JB, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1157-63.
 23. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in non-invasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117: 3209-13.
 24. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Paediatr Child Health* 2012;48(9):816-22.
 25. Cook TJ, Qiu CC, Dickinson JE. A review of the contemporary management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in an Australian tertiary obstetric hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(4):321-6.
 26. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2):135.e1-14.
 27. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenat Diagn* 2011;31:712-19.
 28. Kanhai HH, van den Akker ES, Walther FJ, Brand A. Intravenous immunoglobulins without initial and follow-up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:55-60.
 29. Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, et al. Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(4):301-6.
 30. Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, VanAgtmael AL, et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in non-sensitized RhD negative women. *Prenat Diagn* 2011;31(8):802-8.
 31. Scheffer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GC, de Haas M. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience. *BJOG* 2011;118(11):1340-8.
 32. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342(1):9-14.
 33. Schenone MH, Mari G. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011;38(1):83-102.
 34. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkels E, Vandenbussche FP, et al. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(4):341-5.
 35. de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011;31(5):419-25.
 36. Giorgio E, De Oronzo MA, Iozza I, Di Natale A, et al. Parvovirus B19 during pregnancy: a review. *J Prenat Med* 2010;4(4):63-6.
 37. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp J, et al. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:54.e1-5.
 38. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, Malone F. *Fetology : Diagnosis & Management of the Fetal Patient*. 2nd. ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2010. Págs.292-300.
 39. Gratacós E, Ortiz JU, Martínez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2012;32(3):145-55.
 40. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):3-18.
 41. Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):19-30.
 42. Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, de Koninck P, et al. Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Natural History and Risk Stratification. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:121-33.
 43. Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, Quibel T, et al. Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Prenat Diagn* 2011;31:637-46.
 44. Devender R, Neilson JP, Kilby M, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. En: The Cochrane Library, Issue 08, Art. No. CD002073. DOI: 10.1002/14651858.CD002073.pub1.
 45. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.
 46. Valsky DV, Eixarch E, Martínez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2010;30(8):719-26.
 47. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, et al. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013;33(2):109-15.
 48. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:213.e1-4.
 49. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions. *Prenat Diagn* 2011;31(7):628-36.
 50. Cavoletto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, et al. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:769-83.
 51. Adzick NS. Management of fetal lung lesions. *Clin Perinatol* 2009;36(2):363-76.
 52. Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:1-8.
 53. Bermúdez C, Pérez-Wulff J, Bufalino G, Sosa C, et al. Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy for complicated fetal intralobar bronchopulmonary sequestration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(5):586-9.
 54. Bermúdez C, Pérez-Wulff J, Arcadipane M, Bufalino G, et al. Percutaneous fetal sclerotherapy for congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(3):237-40.
 55. Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smoleniec J, et al. Fetal pleural effusion. *Prenat Diagn* 2007;27(9):793-9.
 56. Morris R, Malin G, Khan K, Kilby M. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the

- treatment of congenital lower urinary tract obstruction. *BJOG* 2010;117:382-90.
57. Malin G, Tonks A, Morris R, Gardosi J, et al. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG* 2012;119:1455-64.
 58. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2011;31:667-74.
 59. Morris K, Ruano R, Kilby M. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:629-37.
 60. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(11):993-1004.
 61. Bauer SB. Prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(26):2554-5.
 62. Reefhuis J, Rasmussen SA, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(26):2555.
 63. Simpson JL, Greene MF. Fetal surgery for myelomeningocele? *N Engl J Med* 2011;364(11):1076-7.
 64. Bebbington MW, Danzer E, Johnson MP, Adzick NS. Open fetal surgery for myelomeningocele. *Prenat Diagn* 2011;31(7):689-94.
 65. Morris LM, Lim FY, Crombleholme TM. Ex utero intrapartum treatment procedure: a peripartum management strategy in particularly challenging cases. *J Pediatr* 2009;154:126-31.
 66. Laje P, Johnson MP, Howell LJ, Bebbington MW, et al. Ex utero intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):1208-16.
 67. McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, Brown DW, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009;120(15):1482-90.
 68. Allan L. Rationale for and current status of prenatal cardiac intervention. *Early Human Development* 2012;88:287-90.
 69. Marantz P, Aiello H, Grinenco S, Izbizky G, et al. Foetal aortic valvuloplasty: experience of five cases. *Cardiol Young* 2013;1-7 (Epub ahead of print).
 70. Arzt W, Wertaschnigg D, Veit I, Klement F, et al. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(6):689-95.
 71. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics* 2009;124(3):e510-8.
 72. Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn* 2008;28(11):1023-8.
 73. Arzt W, Tulzer G. Fetal surgery for cardiac lesions. *Prenat Diagn* 2011;31:695-8.
 74. Deprest JA, Nicolaides K, Gratacos E. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(1):6-17.
 75. Dekoninck P, Gratacos E, Van Mieghem T, Richter J, et al. Results of Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion for congenital diaphragmatic hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial. *Early Hum* 2011;87(9):619-24.
 76. Jani JC, Peralta CF, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(1):2-6.
 77. Ruano R, da Silva MM, Campos JA, Papanna R, et al. Fetal pulmonary response after fetoscopic tracheal occlusion for severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 2012;119(1):93-101.
 78. Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(1):20-7.
 79. Van Mieghem T, Cruz-Martinez R, Allegaert K, Dekoninck P, et al. Outcome of fetuses with congenital diaphragmatic hernia and associated intrafetal fluid effusions managed in the era of fetal surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:50-5.
 80. Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(1):1-8.
 81. Ville Y. Fetal therapy: practical ethical considerations. *Prenat Diagn* 2011;31(7):621-7.
 82. Chervenak FA, McCullough LB. Ethics of research in perinatal medicine. *Semin Perinatol* 2009;33(6):391-6.