

Editorial

Cardiología fetal, la frontera de la medicina cardiovascular

Fetal Cardiology, the Frontier of Pediatric Cardiovascular Medicine

Constancio Medrano-Lopez^{a,*} y Jean-Claude Fouron^b^a Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España^b Cardiologie Pédiatrique et Foetal, Hopital Sainte Justine, Montreal, Quebec, Canadá

Historia del artículo:

On-line el 13 de junio de 2012

INTRODUCCIÓN

A lo largo de muchos años, los investigadores y los clínicos del campo de la cardiología pediátrica y fetal han estudiado el sistema cardiovascular durante el periodo que va de la concepción al nacimiento. Durante dicho periodo se produce el desarrollo cardíaco y vascular más rápido y crucial. En el ser humano, el corazón se forma y pasa a ser funcional a las 8 semanas de gestación. Pueden observarse malformaciones cardíacas durante la gestación en un 0,8-1% de los recién nacidos, y la alteración del desarrollo del músculo cardíaco o del tejido de conducción puede conducir a una miocardiopatía o a arritmias. Se puede determinar estas alteraciones por la interacción de trastornos genéticos o ambientales que el feto puede sufrir.

En esta revisión se abordan los antecedentes históricos que llevaron al nacimiento de la cardiología fetal y el estado actual de desarrollo de esta disciplina relativamente nueva, y se plantean hipótesis sobre lo que cabe prever en un futuro próximo.

DESARROLLO HISTÓRICO

Las investigaciones experimentales y clínicas realizadas en la segunda mitad del siglo xx por los pioneros de la fisiología fetal y la cardiología pediátrica establecieron los conceptos fisiológicos básicos de la dinámica circulatoria fetal, como la disposición paralela de los dos ventrículos, la presencia de cortocircuitos y la resistencia vascular pulmonar elevada que contrasta con la baja resistencia placentaria¹⁻⁴. Se han descrito también los principales cambios circulatorios en el periodo de transición que rodea al nacimiento⁵. En paralelo con estas observaciones fundamentales, la tecnología ecográfica fue introduciéndose progresivamente en la práctica clínica de la cardiología pediátrica para el estudio no invasivo de los pacientes con cardiopatías adquiridas o congénitas (CC), empezando con el modo B y seguido por el modo M, la ecografía bidimensional en tiempo real y la tecnología Doppler (continuo, pulsado y en color). La aplicación de la misma tecnología a la vida prenatal se exploró tanto en el ámbito experimental como en el clínico, y rápidamente⁶⁻⁸ abrió el camino a la cardiología fetal

tal como hoy la conocemos. Sin embargo, es preciso resaltar que la ecocardiografía es tan sólo un instrumento; ni siquiera el mejor ecografista es un cardiólogo fetal.

CARDIOLOGÍA FETAL CONTEMPORÁNEA

En la actualidad, la cardiología fetal es una subespecialidad de la cardiología pediátrica. Grupos de trabajo formados en el ámbito de las sociedades médicas nacionales y supranacionales de Europa han publicado recomendaciones de formación para los futuros cardiólogos fetales⁹. El número creciente de asociaciones, congresos y simposios, así como el de publicaciones científicas relativas al sistema cardiocirculatorio fetal, confirma la pertinencia de esta subespecialidad y refleja la vitalidad de la investigación básica y clínica en este nuevo campo.

La cardiología fetal engloba: a) el tratamiento de fetos con CC; b) las arritmias fetales, y c) el examen de la función miocárdica y del estado cardiocirculatorio del feto en los embarazos de alto riesgo.

Tratamiento del feto con una cardiopatía congénita

Detección sistemática prenatal de las cardiopatías congénitas

Un programa de detección sistemática coste-eficiente para la identificación prenatal de las CC debe cumplir un cierto número de requisitos: en primer lugar, se debe realizar a todas las mujeres embarazadas una evaluación ecográfica entre las 14 y las 20 semanas de embarazo, con objeto de detectar posibles signos de sospecha de anomalías morfológicas fetales. Sólo los casos de sospecha de CC se derivan al cardiólogo fetal. En segundo lugar, debe realizarse una evaluación cardiocirculatoria sistemática en todos los casos de malformaciones mayores o marcadores de alto riesgo. En algunos casos, sobre todo en los de lesiones estenóticas, los exámenes seriados durante el seguimiento son obligados, dado el riesgo de aumento de la significación hemodinámica de la malformación. Por ejemplo, en los casos de estenosis aórtica moderada diagnosticados precozmente en el segundo trimestre, puede haber una hipoplasia de cavidades izquierdas al final de la gestación. En una minoría de casos de CC, los que presentan un riesgo de hipoxia posnatal inmediata o colapso circulatorio, será necesario derivar el parto a un centro de tercer nivel, en el que se disponga de especialistas (cardiológicos

* Autor para correspondencia: Juan Esplandiu 9 portal B, 6.º B, 28007 Madrid, España.

Correo electrónico: consmelu@yahoo.es (C. Medrano-Lopez).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

pediátricos y cirujanos cardiacos infantiles), como ocurre en casos de obstrucción cardiaca izquierda o derecha grave o en los pacientes con una transposición completa de los grandes vasos. Tal como cabía prever, el principal impacto de este proceso de detección sistemática en cuanto a mejora de la morbilidad y la mortalidad posnatales se observa en este grupo de malformaciones.

Por último, es preciso reconocer que este enfoque de detección sistemática sólo es concebible en países que disponen de un sistema sanitario público dotado de personal experto y el apoyo económico apropiado. Es interesante señalar que se han observado diferencias notables en el grado de éxito de este programa de detección sistemática en países desarrollados, con tasas de fallos que van del 2,8 al 60% según la zona evaluada¹⁰.

Aspectos genéticos

El consejo genético es una parte importante de la cardiología fetal. En presencia de una CC en un familiar de primer grado, el riesgo de tener un hijo con CC aumenta del 0,8 al 4% y en algunos casos llega a un 8%¹¹. Algunas CC se asocian a síndromes cromosómicos, como el canal auriculoventricular (AV) con la trisomía 21 o las anomalías conotruncales con la delección 22q11. Por esta razón, se recomienda sistemáticamente la determinación del cariotipo fetal, incluidas las delecciones, mediante obtención de muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis, en la evaluación habitual de fetos con malformaciones cardiacas estructurales. Los antecedentes familiares de miocardiopatía, en especial los casos hipertróficos, pueden deberse a mutaciones génicas asociadas a proteínas sarcoméricas¹² cuya transmisión hereditaria suele ser autosómica dominante (el 50% de riesgo de transmisión a partir de un progenitor heterocigoto). Debe descartarse el síndrome de Barth, una mutación ligada al cromosoma X en el gen *TAZ*, si hay una miocardiopatía no compactada¹³. La identificación prenatal de trastornos como los síndrome de Marfan y de Loeltz-Dietz ensombrece el pronóstico de la dilatación de la raíz aórtica o las anomalías valvulares asociadas halladas en el feto.

Intervención cardiaca fetal

La forma de abordar una intervención cardiaca fetal se basa en la aplicación de dos principios: *a*) efectos beneficiosos fetales claros a corto plazo (evitar la muerte intrauterina o posnatal inmediata) o a largo plazo (modificación de la evolución de una lesión progresiva como una estenosis causante de hipoplasia ventricular), y *b*) ausencia de efectos secundarios significativos para el feto o la madre embarazada. En la última década se han definido las indicaciones y los aspectos técnicos del cateterismo intervencionista en el feto¹⁴. De forma resumida, la intervención fetal cerrada, a través de una punción del abdomen materno, el útero y el ventrículo fetal empleando agujas, transductores, guías y catéteres con balón de pequeño calibre, permite la dilatación de las válvulas estenóticas. Este enfoque se ha recomendado sobre todo para la estenosis aórtica crítica. Se ha demostrado que la circulación biventricular posnatal se puede mantener en estos casos¹⁵. Los criterios para la selección de los pacientes candidatos que presentan una estenosis pulmonar crítica o una atresia pulmonar con un tabique ventricular intacto son más discutibles, aunque existen series que describen indicaciones para la selección de los fetos¹⁶. Un trastorno en el que el cateterismo intervencionista fetal tiene un máximo impacto es el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico con un foramen oval restrictivo, una situación en la que se producen hipoxia posnatal grave y una muy mala evolución tras la cirugía neonatal (generalmente

en un estadio I de Norwood). La apertura del tabique y/o la colocación de un *stent* reducen la presión auricular izquierda y aumentan el retorno venoso pulmonar, con lo que se evita la acidosis neonatal antes de la cirugía. Estas técnicas se realizan actualmente en unos pocos centros específicos; requieren equipos multidisciplinarios expertos y, como otras intervenciones fetales, tienen una curva de aprendizaje. Queda por demostrarse su efecto beneficioso a largo plazo.

Información a los padres

Si se diagnostica una CC, la entrevista de información con los padres debe realizarse con la máxima sensibilidad. Este tal vez sea el tema menos debatido en los foros y las publicaciones científicas. Sin embargo, la entrevista con los padres sigue siendo uno de los aspectos más delicados de la práctica clínica de la cardiología fetal, y ciertamente es uno de los que tiene mayor importancia si se analizan las repercusiones finales.

El cardiólogo debe presentar el pronóstico tanto prenatal como posnatal de la enfermedad. Esta información debe ser objetiva y basada en la experiencia tanto local como de otros centros. En situaciones extremas, como los fetos con un bloqueo AV completo a las 22 semanas de gestación e hidropesía grave, es fácil predecir la muerte inminente. En cambio, tal como se ha mencionado antes respecto a la estenosis aórtica, a veces resulta difícil predecir los cuadros morfológicos y hemodinámicos finales. Siempre se debe tener en cuenta las convicciones éticas, morales y religiosas de la pareja, sobre todo de la madre, en relación con la decisión crucial de continuar o no con el embarazo, sin olvidar el cumplimiento de la legislación de los diferentes países. Si la cardiopatía se asocia a otras morbilidades, especialmente neurológicas, también se debe explicarlo con claridad. Por consiguiente, esta información crucial debe darla un cardiólogo con experiencia, en representación de un grupo multidisciplinario de cardiólogos, obstetras, genetistas, cirujanos cardiacos, neonatólogos y otros especialistas que hayan estudiado el caso desde todas sus perspectivas. Siempre se debe ofrecer a los padres una entrevista con el neonatólogo y el cirujano, y si es necesario puede intervenir también un trabajador social o un psicólogo.

Arritmias fetales

Este es uno de los campos más gratificantes de la cardiología fetal. En la inmensa mayoría de los casos, la morfología cardiaca es normal. Algunos fetos con una taquicardia sostenida (frecuencia cardiaca > 180 lpm) podrían adquirir una insuficiencia cardiaca con peligro de muerte intrauterina. La conversión satisfactoria de estas taquicardias al ritmo sinusal normal actualmente es la regla, sobre todo si no hay hidropesía fetal.

Estudio diagnóstico de la arritmia fetal

La identificación de los mecanismos de la arritmia fetal se basa en la relación cronológica entre las contracciones auriculares y ventriculares. Esta identificación puede realizarse con técnicas Doppler como las técnicas de imagen tisular¹⁷ o de manera más sencilla con el registro simultáneo del Doppler pulsado en vena cava superior/aorta ascendente o arteria pulmonar/vena pulmonar^{18,19}. En nuestra experiencia, el método de Doppler de vena cava superior/aorta ascendente proporciona un marcador dinámico consistente de las contracciones auriculares (onda «A» venosa) y ventriculares (flujo aórtico), que permite realizar un análisis fiable del mecanismo subyacente a la arritmia. Se observan los siguientes tres tipos de arritmias¹⁸:

1. *Ritmo irregular*: principalmente ectopias auriculares, excepcionalmente ectopias ventriculares aisladas. Estas arritmias suelen ser autolimitadas y no requieren tratamiento alguno.
2. *Bradicardia sostenida*: generalmente relacionada con un bigeminismo auricular bloqueado. También se puede observar casos infrecuentes de bradicardia sinusal sostenida o bloqueo AV completo, este último en el contexto de una malformación cardíaca compleja o, con mayor frecuencia, como reacción inmunitaria debida a anticuerpos anti-RO y anti-LA en una madre con lupus.
3. *Taquiarritmia (cinco tipos)*: tipo I, taquicardia ventriculoauricular corta debida a un fenómeno de reentrada; tipo II, taquicardia ventriculoauricular larga, causada la mayoría de las veces por una taquicardia ectópica auricular; tipo III, inicio simultáneo de contracción auricular y ventricular que se demuestra que corresponde a una taquicardia de la unión; tipo IV, aleteo auricular con bloqueo AV 2:1, y tipo V, casos muy poco frecuentes de ritmo ventricular acelerado.

Abordajes terapéuticos

Se ha obtenido amplia experiencia con el uso prenatal de digoxina, sotalol, flecainida y amiodarona. En la actualidad, suele adoptarse un enfoque más específico para la elección de los fármacos antiarrítmicos, en función de los mecanismos subyacentes²⁰. En presencia de una taquicardia sostenida asociada a una insuficiencia cardíaca avanzada e hidropesía fetal, el tratamiento transmaterno es menos eficiente, debido al edema placentario. Si la inmadurez del feto impide un parto pretérmino, se recomienda la inyección cautelosa del fármaco antiarrítmico vía intravenosa a

la madre o directamente en la vena umbilical. Debe recordarse que, en la taquicardia de reentrada ventriculoauricular corta, las contracciones auricular y ventricular se producen al mismo tiempo; las válvulas AV se cierran y las sístoles auriculares generan unas ondas venosas retrógradas gigantes y una elevación de la presión venosa central media. Esta característica dinámica específica da lugar a un edema periférico más temprano con hidropesía fetal y no necesariamente a una insuficiencia miocárdica.

Aunque el bloqueo AV completo establecido debido a la elevación de los anticuerpos RO y SSA maternos no es sensible a los corticoides, se han descrito casos aislados de bloqueo AV completo inminente (bloqueo AV de segundo grado asociado a periodos intermitentes de bloqueo AV completo) que responden al tratamiento antiinflamatorio²¹. El efecto beneficioso de la administración sistemática de corticoides en el bloqueo AV completo bien establecido de causa inmunitaria para reducir el proceso inflamatorio del miocardio actualmente es objeto de controversia^{22,23}.

Aspectos genéticos

Las canalopatías, como el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada y otras, se asocian a mutaciones autosómicas dominantes. La identificación de estas mutaciones resulta especialmente útil para la predicción prenatal de las manifestaciones clínicas posnatales²⁴. Recientemente se han detectado evidencias de mutaciones en el gen que codifica el canal iónico HCN4 en familias con bradicardia sinusal²⁵. Por último, la presencia de un rabiomioma miocárdico prenatal justifica la búsqueda de

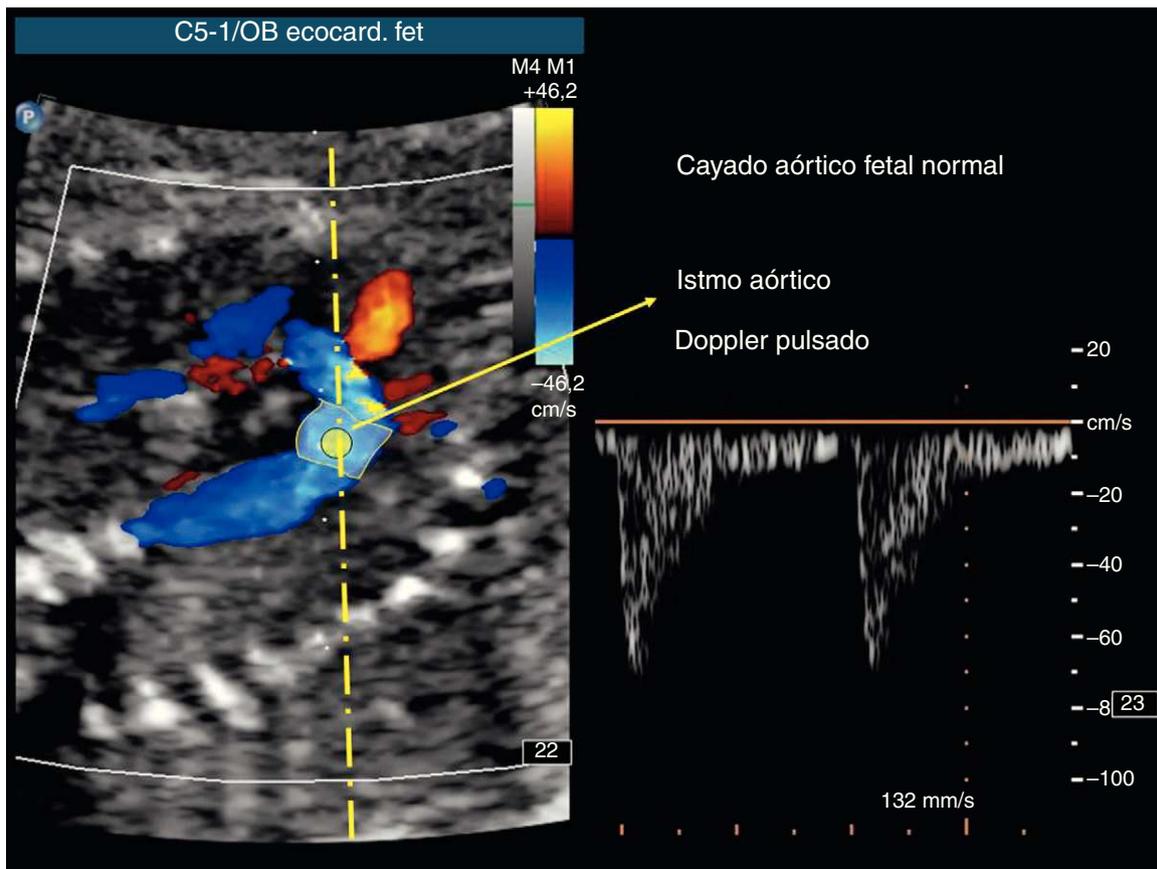


Figura. Imagen de ecocardiografía fetal del cayado aórtico con Doppler color (panel izquierdo). Se resalta el istmo aórtico con localización Doppler pulsado y registro de velocidades normal (panel derecho).

mutaciones génicas asociadas a la aparición tardía de una esclerosis tuberosa cerebral.

Examen de la función miocárdica y del estado cardiocirculatorio fetal en embarazos de alto riesgo

La ecocardiografía no sólo ha sido útil para detectar las cardiopatías estructurales, sino que también ha sido un instrumento fundamental en la evaluación del bienestar fetal. La proporción cardiotorácica, la fracción de acortamiento miocárdico sistólico determinado con el modo M, así como el patrón de llenado diastólico a través de las válvulas AV se han utilizado en la evaluación funcional del corazón fetal con una reproducibilidad variable. Se obtiene una información más consistente sobre la distensibilidad ventricular derecha con el estudio de la profundidad de la onda «A» a través del conducto venoso en el registro de flujo Doppler.

El índice de función miocárdica se ha aplicado también en la vida prenatal para una evaluación cardíaca funcional más integral²⁶; este índice se basa en intervalos de tiempo registrados durante los ciclos cardíacos. La frecuencia cardíaca fetal rápida que da lugar a unos intervalos relativamente cortos aumenta el margen de error en el cálculo del índice de función miocárdica. Se ha propuesto una puntuación del perfil cardiovascular basada en cinco variables diferentes²⁷. De igual modo, se ha demostrado que el Doppler pulsado del istmo aórtico (Figura) entre el origen de la arteria subclavia izquierda y el extremo aórtico del conducto arterioso proporciona una información fiable sobre la dinámica circulatoria fetal periférica, así como sobre la función sistólica relativa de cada ventrículo²⁸. Durante la vida fetal, el istmo aórtico ocupa una posición única, en el cruce entre los dos sistemas arteriales paralelos. Representa la única comunicación entre el cayado aórtico y el arco pulmonar, así como entre las circulaciones supradiaphragmática (dirigida hacia el cerebro) y la infradiaphragmática (dirigida hacia la placenta). Así pues, cualquier cambio en la función ventricular individual o en las resistencias vasculares periféricas se refleja en el patrón de flujo Doppler del istmo. Este nuevo concepto fisiológico ha resultado útil en situaciones clínicas como la restricción del crecimiento intrauterino, las malformaciones cardíacas, la arritmia y la diabetes materna, entre otras^{29,30}. Los ecografistas obstétricos cada vez utilizan más el Doppler del istmo aórtico en la evaluación de la hemodinámica fetal³¹⁻³⁴.

EL FUTURO DE LA CARDIOLOGÍA FETAL

La cardiología fetal ha pasado a ser una subespecialidad dinámica de la medicina fetal. Los futuros avances de esta disciplina se producirán, con toda probabilidad, en lo siguiente:

- Integración continua de las técnicas ecocardiográficas más modernas, que permitirán el estudio de la mecánica cardíaca fetal. Se han descrito los patrones normales en fetos de diferentes edades de gestación con el Doppler tisular³⁵. Con la técnica de *speckle tracking* ecográfico, se investiga el *strain* longitudinal y circunferencial³⁶, lo que abre nuevos campos para la monitorización clínica de la cardiopatía y las alteraciones hemodinámicas fetales. Indudablemente aparecerán nuevas investigaciones y publicaciones en este campo.
- Mejora de los enfoques terapéuticos prenatales para CC complejas, que probablemente serán uno de los principales avances en el futuro de la cardiología fetal. La cirugía cardíaca fetal mediante *bypass* cardiopulmonar o mediante técnicas de fetoscopia no ha aportado hasta el momento una viabilidad fetal postoperatoria. Una perspectiva terapéutica más prometedora

puede ser la del campo de la organogénesis *in vitro*, a partir de células obtenidas intrauterinamente de un feto con una cardiopatía compleja, que luego recibiría un corazón normal inmunocompatible tras el parto.

- La arritmia fetal es otro campo en el que es obvia la necesidad de disponer de fármacos antiarrítmicos más específicos para la vida fetal. Es preciso abordar al menos tres limitaciones: en primer lugar, la transferencia relativamente lenta de los fármacos a través de la placenta; en segundo lugar, una adaptación farmacéutica a las características electrofisiológicas específicas del corazón inmaduro, y en tercer lugar, la ausencia completa de efectos secundarios que interfieran en el desarrollo y la maduración de otros órganos, como la glándula tiroides o el cerebro. A este respecto, en vez de basarse en los corticoides para la prevención de la reacción inflamatoria contra los anticuerpos anti-RO en la madre con lupus, la investigación inmunológica podría conducir al desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos que bloquearan la actividad antigénica anti-RO.
- Por último, en un futuro próximo, cabe esperar que la medicina fetal, y más concretamente la cardiología fetal, traspase las fronteras nacionales para llegar a las poblaciones en que se dan las tasas más altas de mortalidad prenatal y perinatal. La necesidad de una «*International Society of Fetal and Perinatal Cardiovascular Disease*» es evidente. Dicha sociedad debería tener múltiples objetivos, desde la discusión del tratamiento prenatal y perinatal de los problemas cardiovasculares (y no sólo de la cardiopatía estructural) hasta la creación de un programa de formación con unas condiciones especiales para los países subdesarrollados. Dicho programa de formación debiera cubrir la fisiología y la fisiopatología prenatales y perinatales, diversos trastornos clínicos y aspectos técnicos, genéticos y psicosociales. En esta sociedad internacional deberán ser bienvenidos los «pensadores» en el campo de la ética, la filosofía y la sociología. Es ahí donde la cardiología fetal, una especialidad dependiente de una tecnología sofisticada, podría mostrar su lado más humano, atendiendo de forma compasiva tanto al paciente no nacido como a toda la familia que lo rodea.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res*. 1985;57:811-20.
2. Dawes GS. The fetal circulation. En: Dawes GS, editor. *Fetal and neonatal physiology*. Chicago: Year Book Medical; 1968. p. 91-105.
3. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 1972;15:87-111.
4. Hislop A, Reid L. Intrapulmonary arterial development during fetal life—branching pattern and structure. *J Anat*. 1972;113:35-48.
5. Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Effects of birth-related events on central blood flow patterns. *Pediatr Res*. 1987;22:557-66.
6. Allan LD, Tynan M, Campbell S, Wilkinson JL, Andersen RH. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. *Br Heart J*. 1980;44:444-51.
7. Lange LW, Sahn DJ, Allen HD, Goldberg SJ, Anderson C, Giles H. Qualitative real-time cross-sectional echocardiographic imaging of the unborn human fetus during the second half of pregnancy. *Circulation*. 1980;62:799-806.
8. Huhta JC, Strasburger JF, Carpenter RJ, Reiter A, Abinadeet E. Pulsed Doppler fetal echocardiography. *J Clin Ultrasound*. 1985;13:247.
9. Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I, et al; Fetal Cardiology Working Group; Association for European Paediatric Cardiology. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol Young*. 2004;14:109-14.
10. Khoo NS, Van Essen P, Richardson M, Robertson T. Effectiveness of prenatal diagnosis of congenital heart defects in South Australia: a population analysis 1999-2003. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48:559-63.

11. Thangaroopan M, Wald RM, Silversides CK, Mason J, Smallhorn JF, Sermer M, et al. Incremental diagnostic yield of pediatric cardiac assessment after fetal echocardiography in the offspring of women with congenital heart disease: a prospective study. *Pediatrics*. 2008;121:e660-5.
12. Hinton RB, Michelfelder EC, Marino BS, Bove KE, Ware SM. A fetus with hypertrophic cardiomyopathy, restrictive, and single-ventricle physiology, and a beta-myosin heavy chain mutation. *J Pediatr*. 2010;157:164-6.
13. Steward CG, Newbury-Ecob RA, Hastings R, Smithson SF, Tsai-Goodman B, Quarrell OW, et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn*. 2010;30:970-6.
14. Mäkikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006;113:1401-5.
15. Arzt W, Wertaschnigg D, Veit I, Klement F, Gitter R, Tulzer G. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:689-95.
16. Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Albert L, Hernández-García JM, Galindo A. Pulmonary atresia/critical stenosis with intact ventricular septum: prediction of outcome in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2011; 31: 372-9.
17. Nii M, Hamilton RM, Fenwich L, Kingdom JC, Roman KS, Jaeggi ET. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart*. 2006;92:1831-7.
18. Fouron JC. Fetal arrhythmias: the Saint-Justine hospital experience. *Prenat Diagn*. 2004;24:1068-80.
19. Carvalho JS, Perfumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne EA. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart*. 2007;93:1448-53.
20. Fouron JC, Fournier A, Proulx F, Lamarche J, Bigras JL, Boutin C, et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart*. 2003;89:1211-6.
21. Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, Nyman M, Proulx F, Gamache S. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *J Am Soc Echo*. 2005;18:375-80.
22. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004;110:1542-8.
23. Eliasson H, Sonesson S, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011;124:1919-26.
24. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Arrhythm Eletrophysiol*. 2010;3:10-7.
25. Milanese R, Baruscotti M, Gneschi-Ruscione T, DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med*. 2006;354:151-7.
26. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:33-6.
27. Huhta JC, Paul JJ. Doppler in fetal heart failure. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53:915-29.
28. Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:441-7.
29. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, et al. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:497-503.
30. Zielinsky P, Frajndlich R, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli Jr AL, De Moraes MR, et al. Aortic isthmus blood flow in fetuses of diabetic mothers. *Prenat Diagn*. 2011;31:1176-80.
31. Acharya G, Tronnes A, Rasanen J. Aortic isthmus and cardiac monitoring of the growth-restricted fetus. *Clin Perinatol*. 2011;38:113-25.
32. Figueras F, Benavides A, Del Río M, Crispi F, Eixarch E, Martínez JM, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:39-43.
33. Kennelly MM, Farah N, Turner MJ, Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2010;30:395-401.
34. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martínez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71:274-80.
35. Comas M, Crispi F, Gómez O, Puerto B, Figueras F, Gratacos E. Gestational age- and estimated fetal weight-adjusted reference ranges for myocardial tissue Doppler indices at 24-41 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:57-64.
36. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Felicetti M, Castaldi B, Tartaglione A, et al. Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal foetuses. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:754-6.