



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN

Diagnóstico de cardiopatías congénitas: ecografía de cribado, ecocardiografía fetal y medicina de precisión

Congenital heart disease diagnosis: routine screening, fetal echocardiography and precision medicine

Hernán Muñoz^a, Gabriela Enríquez^a, Ximena Ortega^b, Mauricio Pinto^c, Stefan Hosiasson^c, Alfredo Germain^a, Carlos Díaz^a, Fanny Cortés^d.

^a Ginecología. Medicina Materno Fetal. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Radiología Infantil. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^c Pediatría y Neonatología. Clínica Las Condes. Santiago Chile.

^d Directora Centro de Enfermedades Raras, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 02 11 2022

Aceptado: 13 01 2023

Key words:

Congenital Heart Disease; Prenatal Diagnosis; Precision Medicine.

Palabras clave:

Cardiopatías Congénitas; Diagnóstico Prenatal; Medicina de Precisión.

RESUMEN

Las cardiopatías congénitas (CC) son las malformaciones congénitas aisladas más frecuentes y las que tienen un mayor sub-diagnóstico. La incorporación de guías clínicas y de exámenes sistematizados han permitido una mejoría en el diagnóstico prenatal. La evaluación ecocardiográfica fetal realizada por un equipo de cardiología perinatal, permite identificar con gran certeza la alteración estructural, del ritmo y/o de la función del corazón fetal.

La medicina de precisión en cardiología perinatal, mediante la incorporación de técnicas de biología molecular, han posibilitado una mejoría en el diagnóstico y de la precisión del pronóstico de las cardiopatías congénitas. Se presenta la experiencia de un centro privado, en diagnóstico y uso de las técnicas de medicina de precisión en cardiología perinatal.

ABSTRACT

While congenital heart disease is the most frequent fetal malformation, it is, at the same time, the least frequently diagnosed one. The incorporation of clinical guidelines and systematized examinations have allowed an improvement in prenatal diagnosis. Fetal echocardiographic examination performed by a perinatal cardiology team permits, with great certainty, the identification of the type of structural, rhythm or functional alteration of the fetal heart.

Precision medicine, through the incorporation of molecular biology techniques in perinatal cardiology, has enabled an improvement in the diagnosis and accuracy of the prognosis of congenital heart disease. We present the experience of Clínica Las Condes with regards to diagnoses and Precision Medicine in perinatal cardiology.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: hmunoz@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2023.01.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2023 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cardíacas congénitas son las malformaciones congénitas aisladas más frecuentes, con una incidencia de 8,2 por cada 1000 recién nacidos vivos¹. Son responsables del 20% de las muertes neonatales y cerca de 50% de la mortalidad infantil debido a malformaciones congénitas¹⁻⁹. Un estudio realizado en una población de recién nacidos vivos o muertos de más de 26 semanas de gestación en Bélgica, sin relación con alguna anomalía cromosómica describió una incidencia de 8,3 por 1.000 nacidos totales¹⁰. Sin embargo, es probable que exista una mayor incidencia en las gestaciones tempranas en las que existen mayor número de pérdidas ya sea de manera espontánea o interrupción electiva del embarazo.

El diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas (CC) mejora los resultados perinatales, especialmente en las patologías ductus dependientes¹¹⁻¹⁶, y además, en el largo plazo, permitiría un mejor neurodesarrollo^{17, 18}. Sin embargo, las CC son las malformaciones que más frecuentemente se sub-diagnostican^{9, 10}.

La tasa de detección prenatal varía ampliamente de acuerdo al país y a la malformación cardíaca que se trate; de esta forma, el diagnóstico *in utero* de las CC mayores, se estima en alrededor de un 50%^{1, 19, 20}. Las fallas en la detección prenatal de CC, involucran variables dependientes de los sistemas y programas de salud, del operador y de la paciente²¹⁻²⁴. La mejoría en las tasas de detección de los programas de cribado se puede lograr con la introducción de guías clínicas y protocolos, la implementación de sistemas de redes que faciliten la derivación de los pacientes sospechosos a expertos en cardiología fetal y con la configuración de equipos de cardiología perinatal^{15, 25, 26}.

La ecocardiografía fetal representa la principal herramienta para el diagnóstico y evaluación detallada del sistema cardiovascular fetal. Es una herramienta útil desde finales del primer trimestre de gestación hasta el término del embarazo. Desde hace más de dos décadas el uso de la ecocardiografía fetal ha sido polémico, cuestionando muchas veces la técnica idónea, la definición exacta y la población objetivo a la que puede llegar. Por otra parte, la población de riesgo que constituyen los grupos de pacientes con indicaciones maternas o fetales, a los que se realiza ecocardiografía fetal, acumula solo el 10% de los recién nacidos cardiopatas. Teniendo esto en mente, la estrategia a utilizar fue definida como cribado que se realiza a la población general, y de esta forma permite sumar al grupo de bajo riesgo, donde se encuentra el 90% de los fetos portadores de CC.

La realización de un examen de cribado, permite maximizar la posibilidad de diagnosticar CC en los exámenes de ultrasonido de rutina durante el embarazo, y debe estar dirigido a toda la población. En aquellos casos donde se identifique una sospecha de alteración estructural, funcional o del ritmo cardíaco, el paciente debe ser derivado para la realización de una ecocardiografía fetal.

En el examen de ecocardiografía fetal es posible precisar el diagnóstico de las alteraciones estructurales del ritmo y de la función cardíaca.

En la etiología de las cardiopatías congénitas se han identificado anomalías cromosómicas, numéricas y estructurales, microdeleciones y alteraciones de gen único en más de un 45% de los casos²⁷.

En los últimos años se ha incorporado la medicina de precisión a la cardiología perinatal, permitiendo mejorar el diagnóstico, pronóstico o tratamiento mediante la identificación de las alteraciones genéticas o moleculares subyacentes.

En este artículo se describirá en que consiste el cribado, la ecocardiografía fetal, y la utilidad de la medicina de precisión en las cardiopatías congénitas.

CRIBADO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

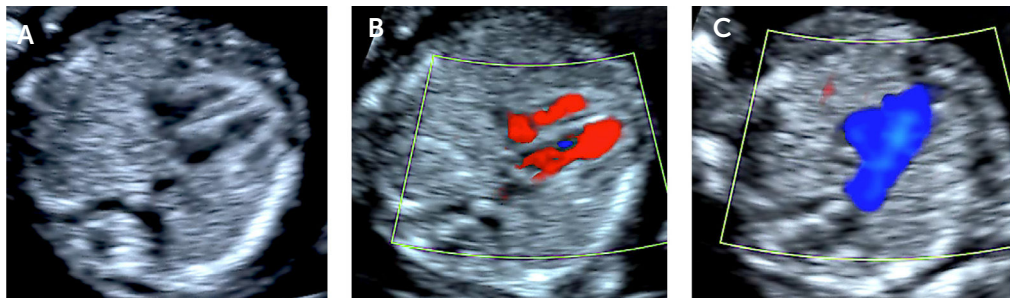
El examen de cribado se debe realizar a la población general, y si bien fue primariamente descrito para el segundo trimestre, actualmente se debe efectuar, también, en el examen de las 11 a 14 semanas, y en el tercer trimestre.

La visualización del corazón fetal en el examen de 11 a 14 semanas es factible de realizar vía trans abdominal desde las 12 semanas²⁸. Con la utilización de transductores de alta frecuencia y utilizando Doppler color o Doppler de poder, es posible identificar adecuadamente la imagen de 4 cámaras, flujos de entrada y tractos de salida, especialmente la imagen de tres vasos (Figura 1 a, b, c). La imagen de 4 cámaras y tractos de salida forma parte integral de las guías clínicas para el examen del corazón fetal de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).

La población considerada de riesgo representa las indicaciones clásicas de la ecocardiografía fetal y se pueden agrupar en indicaciones maternas y fetales (Tabla 1). Recientemente se han incorporado como grupos de riesgo los embarazos gemelares, especialmente los monocoriales, los que pueden tener un riesgo de presentar una CC de hasta 12 veces más²⁹, y también los embarazos logrados con técnicas reproductivas de alta complejidad, especialmente ovo donación e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)³⁰.

Sin embargo, entre los recién nacidos cardiopatas solo el 10% (5 a 20%) presenta alguna de estas indicaciones durante su vida intrauterina, el otro 90% (80 a 95 %) de los recién nacidos cardiopatas se encuentra en la población general³¹⁻³³. Las anomalías estructurales cardíacas son el principal hallazgo de la ultrasonografía prenatal³⁴, por ello diferentes países y organizaciones han propuesto el “cribado de cardiopatías congénitas”, con el fin de abarcar toda la población, e incorporarlo a la rutina de los exámenes de ultrasonido realizados en el embarazo²⁻⁴.

Figura 1. Cribado en examen 11 a 14 semanas



A. Cuatro cámaras modo B, B. Cuatro cámaras con Doppler color, C. Tres vasos con Doppler color.

Tabla 1. Indicaciones de ecocardiografía fetal

Factores de riesgo fetal	Factores de riesgo materno
Embarazo <i>in vitro</i> y técnicas de alta complejidad	Teratógenos cardíacos -Carbonato de litio -Progestinas
Embarazo gemelar especialmente monocorial	-Anfetaminas -Alcohol -Anti convulsionantes
Anomalías extra cardíacas	-Alteraciones metabólicas maternas -Diabetes -Fenilcetonuria
Alteraciones del ritmo cardíaco	Infecciones maternas -Rubéola -Toxoplasmosis -Coxsackie -Citomegalovirus -Sarampión
Hidropesía fetal no inmune	Historia familiar de cardiopatías congénitas
Sospecha de malformación fetal en ecografía nivel I	
Translucencia nucal aumentada	

Examen del corazón fetal: se distingue un examen de cribado^{2-4,35,36}, y un examen diagnóstico detallado de las estructuras cardíacas fetales con ecocardiografía fetal diagnóstica. El primero, de acuerdo a las nuevas recomendaciones de la ISUOG, incluye, además del corte superior del abdomen y la visión de cuatro cámaras, la visualización de los tractos de salida². En la ecocardiografía fetal diagnóstica, se agregan los planos de sección utilizados en la ecocardiografía de adultos e infantil además de la consejería frente al hallazgo de una CC³⁷⁻³⁹. Se describirá en detalle la metodología del examen de cribado del corazón fetal por ultrasonido, indicando la utilidad específica de cada uno de los modos utilizados en la evaluación del corazón normal y patológico.

Examen de cribado

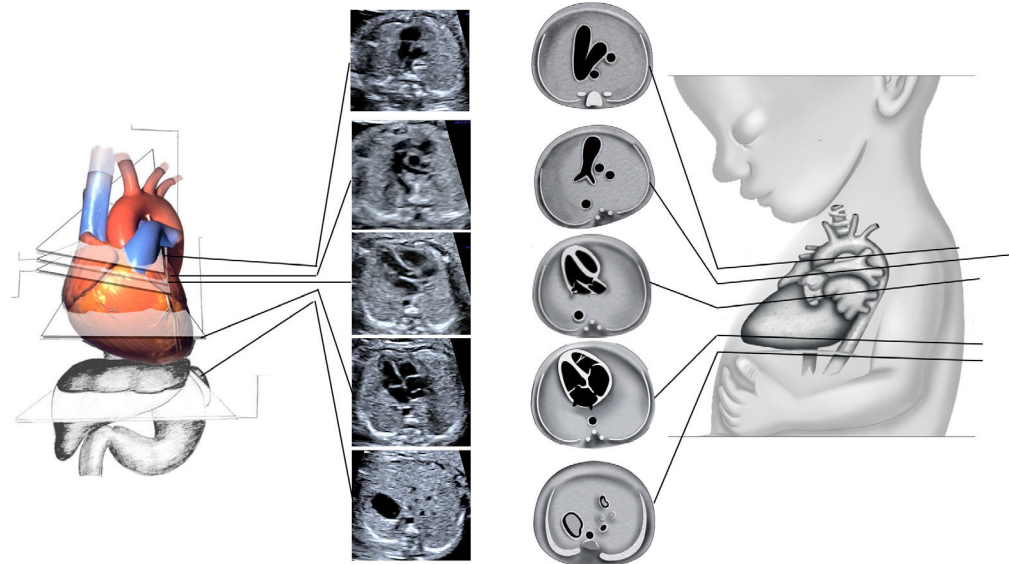
En el examen se debe identificar la presentación y posición del feto *in utero*. El examen comienza con un plano axial en el abdomen, evidenciando la sombra gástrica a la izquierda y también con la identificación de aorta abdominal y vena cava inferior (Figura 2). Luego se asciende el plano de sección hacia cefálico del

feto hasta obtener la visión de las cuatro cámaras, observando la punta del corazón hacia la izquierda con un área cardíaca cercana al 30% (Figura 2). El eje que forma el septum interventricular con el diámetro antero-posterior del tórax debe ser de 45° ± 20°. La combinación de estos dos planos de sección permite el diagnóstico de alteraciones del situs, alteraciones del área cardíaca y de aquellas que serán descritas en la imagen de cuatro cámaras²⁻⁴. Ascendiendo el plano de sección más hacia cefálico, se observa primero el tracto de salida de la arteria aorta y luego más hacia cefálico el tracto de salida de la arteria pulmonar (Figura 2). Al continuar el ascenso paralelo hacia el mediastino superior se evidencia el denominado plano de sección de los tres vasos y tres vasos tráquea (Figura 2). El ascenso de los planos se puede realizar en forma de planos paralelos sucesivos o angulando levemente el transductor hacia cefálico del feto²⁻⁴. La utilidad diagnóstica de cada uno de estos planos será descrita posteriormente. En la tabla 2, se indican las estructuras anatómicas que deben ser examinadas en las cuatro cámaras y tractos de salida del corazón fetal.

Imagen de abdomen: se realiza un plano axial del tercio superior del abdomen, que sea lo más cercano a una circunferencia, se observan tres imágenes econequivales, desde izquierda a derecha, el estómago, la vena umbilical y la vesícula, no se deben observar los riñones. Por adelante de la columna y a izquierda se observa una imagen econequivale redonda que late, y corresponde a la arteria aorta. Más hacia adelante y a la derecha otra imagen similar, corresponde a la vena cava inferior (Figura 3).

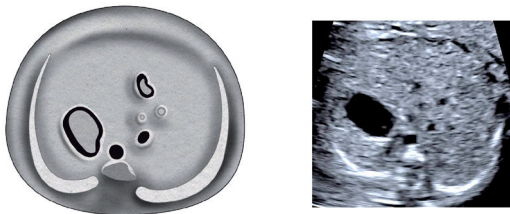
Imagen de cuatro cámaras: se debe reconocer en primera instancia el situs cardíaco, área que ocupa el corazón y eje del mismo. El ritmo y la frecuencia cardíaca también deben ser parte del examen. El ápex está hacia la pared anterior del tórax, el ventrículo derecho es más anterior, el ventrículo izquierdo está más cerca de la columna. Ambas aurículas tienen apariencia y tamaños similares. El foramen oval abre hacia el atrio izquierdo. La “cruz del corazón” está formada por la parte más baja del tabique interauricular, la porción más alta del tabique interventricular, y lateralmente por el sitio de inserción de ambas válvulas auriculoventriculares. Se deben reconocer al menos dos venas pulmonares drenando en la aurícula izquierda, por lo

Figura 2. Planos de sección transversales ascendentes



Desde caudal a cefálico, abdomen, cuatro cámaras, tracto de salida de aorta, tracto de salida de pulmonar, tres vasos tráquea.
Muñoz H, et al.⁴⁰

Figura 3. Imagen de axial de abdomen



A Esquema, B imagen modo B.

que no basta con la observación en modo B, sino que es necesario evidenciar el flujo de entrada hacia la cámara auricular izquierda por medio del Doppler color.

Ambos ventrículos tienen tamaño similar por lo que para distinguirlos es necesario conocer características que los hacen particulares desde el punto de vista ecográfico, tales como que el ventrículo derecho es levemente más grande que el izquierdo, presenta un engrosamiento en la punta denominado banda moderadora, la inserción de la válvula tricúspide es levemente más apical que la mitral y que debido a la distribución muscular da la impresión que el ápex está formado solo por el ventrículo izquierdo (Figura 4). El septum interventricular ha de ser examinado con especial atención, ya que sus defectos no siempre son fáciles de evidenciar, por lo tanto, se debe insonar en un ángulo completamente perpendicular al septum, abarcando desde la cruz hasta la punta cardíaca, recorriendo desde la porción más anterior hacia lo posterior, y siempre se ha de complementar esta evaluación con Doppler color. Se deben también observar dos válvulas auriculoventriculares distintas, que abren separada y libremente.

Tabla 2. Cribado de cardiopatías congénitas

Estructuras analizadas en cuatro cámaras y tractos de salida

Situs y visión general

Posición fetal

- Estómago y corazón a izquierda
- Área cardíaca un tercio del tórax
- Corazón a izquierda
- Eje cardíaco $45^\circ \pm 20^\circ$
- Cuatro cámaras
- Ritmo regular
- Sin hidropericardio

Aurículas

Dos aurículas de tamaño similar

- Flap de foramen ovale abre a izquierda
- Septum primum
- Al menos dos venas pulmonares en aurícula izquierda

Ventrículos

Dos ventrículos de tamaño similar

- Banda moderadora en ventrículo derecho
- Septum interventricular

Unión atrio ventricular y válvulas

Cruz del corazón

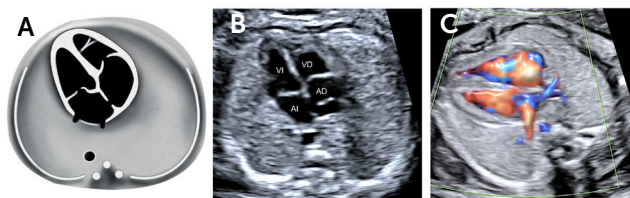
- Dos válvulas AV que abren libres
- Válvula tricúspide más apical que mitral

Grandes vasos

Aorta tiene un arco del cual salen ramas, generalmente sale de VI

Pulmonar Un tronco que se divide en dos, generalmente sale de VD

Siglas: AV: arterioventricular; VI válvula izquierda; VD: Válvula derecha

Figura 4. Visión de 4 cámaras del corazón fetal

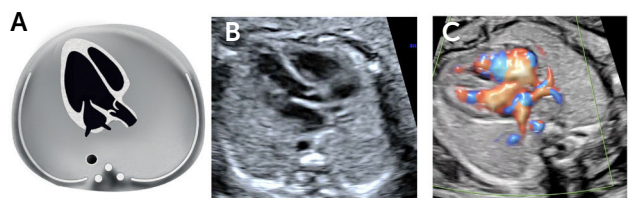
A. Esquema, B. imagen modo B, C. imagen Doppler color. AD= aurícula derecha; VD= ventrículo derecho; AI= aurícula izquierda; VI= ventrículo izquierdo.

Este plano de las cuatro cámaras permite pesquisar alteraciones de las cámaras, de los septum, y de los aparatos valvulares^{2-4, 35}. Sin embargo, muchas de las alteraciones denominadas ductus dependientes no son posibles de diagnosticar en este corte.

Imagen de tractos de salida: la guía ISUOG consideran estas imágenes como parte integral del cribado de malformaciones cardíacas. Entre las recomendaciones destaca determinar la normalidad de ambas arterias al observar: tamaño similar, la adecuada conexión ventrículo- arterial, cruce en los tractos de salida del ventrículo correspondiente y adecuada apertura de las válvulas arteriales.

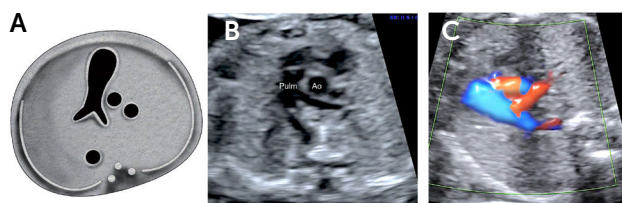
Imagen de cinco cámaras y tracto de salida izquierdo: es una modificación de la imagen de cuatro cámaras y se obtiene inclinando el plano de sección más hacia cefálico. Permite la visualización del tracto de salida de la arteria aorta entre aurículas y ventrículos, y se puede visualizar la válvula sigmoidea aórtica²⁻⁴ (Figura 5).

La visión del tracto de salida izquierdo se obtiene rotando el transductor, desde el corte anterior, de modo que el plano de sección esté ubicado entre la cadera izquierda y el hombro derecho del feto. Esta imagen muestra a la arteria aorta saliendo desde el ventrículo izquierdo. La pared anterior de la aorta aparece en un continuo con el septum interventricular, por lo que éste plano de sección permite el diagnóstico de defectos ventriculares septales, que pasan desapercibidos en el corte de cuatro cámaras. La válvula mitral se continua con la pared posterior de la arteria aorta²⁻⁴. Las válvulas sigmoideas aórticas deben moverse libremente.

Figura 5. Imagen de 5 cámaras

A. Esquema, B. imagen modo B, C. imagen Doppler color.

Imagen de arteria pulmonar y tracto de salida derecho: al ascender en forma paralela desde cuatro cámaras se visualiza la arteria aorta y luego la arteria pulmonar dividiéndose en sus dos ramas. También es posible obtener el tracto de salida derecho a partir del plano del tracto de salida izquierdo. Se puede obtener el tracto de salida de la cavidad ventricular derecha desplazando levemente el transductor hacia la derecha y hacia cefálico del feto, obteniendo la visualización de la arteria pulmonar y su válvula sigmoidea, saliendo desde el ventrículo derecho. De aquí, se dirige hacia la izquierda y más posterior que la aorta ascendente, para bifurcarse luego en sus ramas y su continuidad con el ductus arterioso que la conecta con la aorta descendente²⁻⁴ (Figura 6).

Figura 6. Imagen de tracto de salida de ventrículo

A. Esquema, B. imagen modo B, C. imagen Doppler color. Ao= aorta; Pulm= arteria pulmonar y sus dos ramas.

Imagen de los tres vasos y tres vasos tráquea: este plano se obtiene ascendiendo el plano de sección hacia el mediastino superior en forma paralela al plano de las cuatro cámaras pasando por aorta y pulmonar. En este corte se evidenciará la arteria pulmonar a izquierda la región ístmica de la arteria aorta y la vena cava superior a derecha, se debe evaluar la relación entre sí, la relación con la tráquea, tamaño, alineamiento y disposición (Figura 7). Este plano, fácil de realizar, es de gran importancia en el diagnóstico de las lesiones obstructivas de los grandes vasos, así como en defectos de conexión de estos^{2-4,39-43}. También en este plano es posible evaluar el tamaño del timo, de especial utilidad en la sospecha de microdelección 22q11^{38,42}.

Figura 7. Imagen de tres vasos

A. Esquema, B. imagen modo B, C. imagen Doppler color.

Doppler color

La utilización del Doppler color es parte esencial en el cribado de cardiopatías congénitas²⁻⁴. Desde el punto de vista técnico se debe utilizar una caja de color lo más pequeña posible que permita ver la estructura deseada. Permite la observación de estructuras norma-

les, venas pulmonares, arterias aorta y pulmonar, así como la visualización de defectos septales y estenosis o insuficiencias valvulares, por lo que es parte integral de la ecocardiografía fetal cumpliendo un rol diagnóstico que no debe ser desestimado² (Figuras 1, 4 a 7).

Utilidad del cribado

Recientes investigaciones, en centros especializados a población de alto riesgo, demuestran que el diagnóstico prenatal de malformaciones cardíacas tiene una sensibilidad de alrededor de 90%⁴⁴, existiendo cardiopatías de difícil diagnóstico, ya sea por su evolutividad, o por ser leves en su expresión. Nuestra experiencia muestra que se identificaron adecuadamente el 88% de las cardiopatías congénitas mayores⁴⁵.

El objetivo de la realización del cribado es maximizar la sospecha diagnóstica de CC, mediante la incorporación del ultrasonido en el examen de rutina durante el embarazo. Ante el hallazgo de una alteración estructural, funcional o del ritmo, es necesario derivar al paciente para una ecocardiografía fetal, que involucra aspectos técnicos y asesoramiento, idealmente realizado por un equipo multidisciplinario de cardiología perinatal.

ECOCARDIOGRAFÍA FETAL DIAGNÓSTICA

La ecocardiografía fetal está definida como el examen ultrasonográfico detallado del corazón fetal, el que permite, antes del nacimiento, identificar y caracterizar alteraciones estructurales, del ritmo y de la función^{27,37,38}.

El examen ecocardiográfico es realizado por especialistas en medicina materno fetal, cardiólogos-pediatras o especialistas en cardiología fetal, debidamente entrenados e idealmente certificados³.

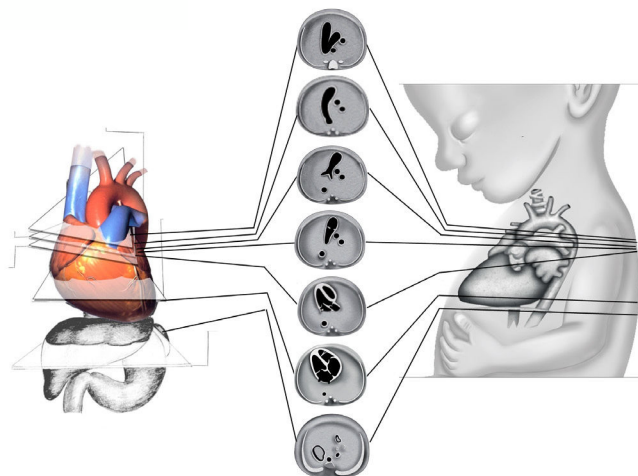
Técnicamente el examen se puede realizar en cualquier momento después de las 12 semanas de edad gestacional, siendo el mejor momento entre las 25 y 30 semanas, dependiendo de la necesidad médica de un pronto diagnóstico y valorando la ansiedad de los padres, *versus* la posibilidad técnica de realizar un examen completo. De tal forma que, cuando existe la sospecha de una malformación cardíaca en el segundo trimestre, el examen se puede realizar de inmediato, pero cuando la indicación es por riesgo elevado de aneuploidía en el examen de 11 a 14 semanas, por un resultado alterado en el estudio de DNA fetal en sangre materna o historia familiar de cardiopatía, el examen debe ser diferido para al menos las 13 semanas, e idealmente a las 16 o 20 semanas de gestación.

La ecocardiografía está reservada a indicaciones que incluyen indicaciones maternas, como historia familiar de cardiopatías y enfermedades auto inmunes, a indicaciones fetales como la sospecha de aneuploidía, de malformación cardíaca, de malformación extra cardíaca, de arritmias, etc., en un ultrasonido de rutina,^{15,25-38} (Tabla 1). Algunas indicaciones recientes de ecocardiografía son embarazo

gemelar, fertilización *in vitro* y exposición a teratógenos, entre otras (Tabla 1).

El examen comienza, como en el examen de cribado, con planos axiales ascendentes sucesivos desde el abdomen, cuatro cámaras, tracto de salida de la arteria aorta y luego más hacia arriba el tracto de salida de la arteria pulmonar (Figura 8). En estos planos es necesario rotar y ascender levemente el transductor de modo de obtener una visión detallada de los tractos de salida que incluya el tronco y la bifurcación de la arteria pulmonar hasta el ductus arterioso (Figura 8). Al continuar el ascenso hacia el mediastino superior se evidencia el denominado plano de sección de los tres vasos y tres vasos tráquea (Figura 8).

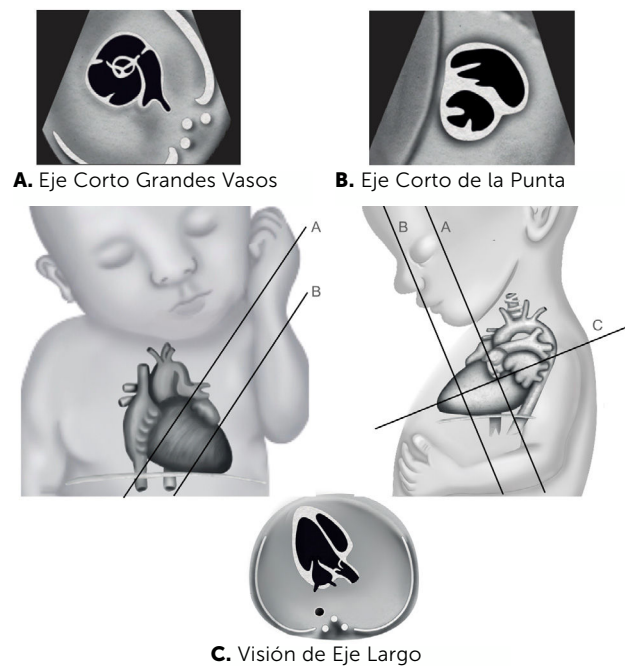
Figura 8. Planos de sección transversales ascendentes



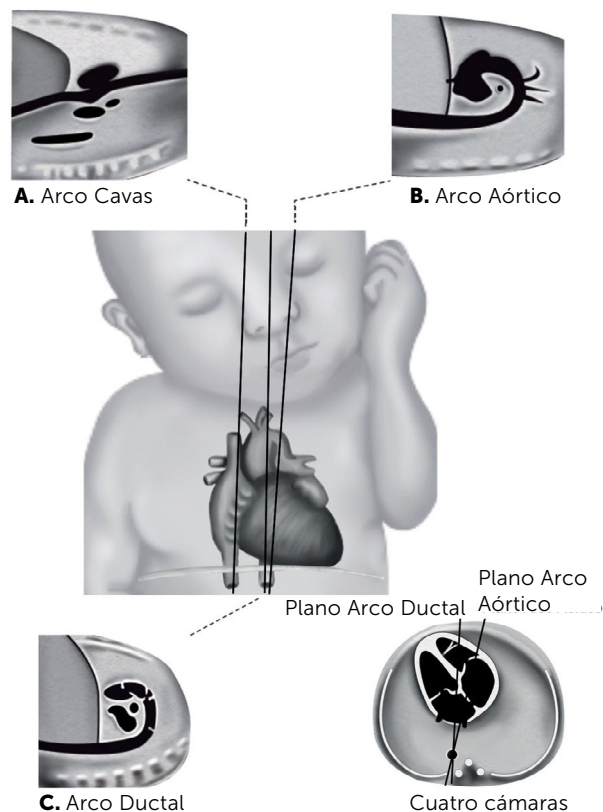
Desde caudal a cefálico, abdomen, cuatro cámaras, tracto de salida de aorta, tracto de salida de pulmonar desde la emergencia, división en ramas, confluencia en ductus arterioso, y tres vasos tráquea. Muñoz et al⁴⁷.

A los planos de cribado se adicionan, los ejes cortos y los sagitales. Los ejes cortos se obtienen en la aproximación lateral de la visión de cuatro cámaras, rotando el transductor en 90 grados. De esta forma al mover el plano de sección hacia la punta del corazón, se obtiene el eje corto de la punta, y al desplazar el transductor hacia la emergencia de los grandes vasos, se obtiene la visión de eje corto de los grandes vasos o de la base (Figura 9). Los planos sagitales se obtienen a partir de la imagen de cuatro cámaras, utilizando como punto de rotación la arteria aorta, y luego rotando el transductor en 90 grados. Realizando ajustes menores de la angulación entre 10 y 20 grados, es posible identificar el arco aórtico, arco ductal y eje de las venas cava, superior e inferior (Figura 10).

Eje corto. Se obtiene rotando el transductor en 90 grados, a partir de los planos de eje largo, de modo que el plano de sección sea perpendicular a éste. Permite la visualización de un corte de sección transversal de las cavidades ventriculares hacia la punta

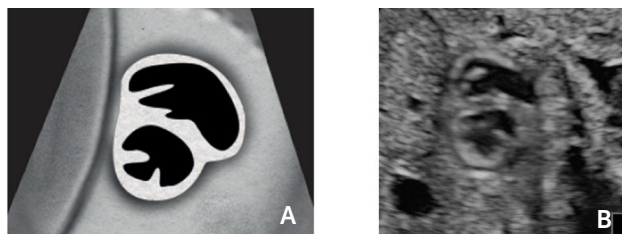
Figura 9. Planos de sección ejes cortos

A. Eje corto grandes vasos. B. Eje corto de la punta. C. Visión de eje largo. Muñoz et al⁴⁷.

Figura 10. Planos de sección sagitales

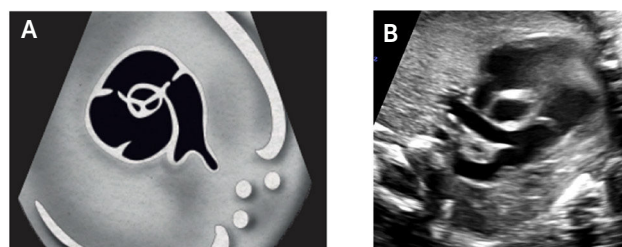
A, Visión de venas cavas. B, Arco aórtico; C, Arco ductal. Muñoz et al⁴⁷.

del corazón. En este corte es posible identificar los músculos papilares de la válvula mitral y, más hacia cefálico, las válvulas auriculoventriculares (Figura 11).

Figura 11. Imagen eje corto de la punta

A. Esquema, B. imagen modo B.

Eje corto de grandes vasos. Es el mismo plano de sección del corte anterior pero más hacia cefálico y hacia la base del corazón. Se visualiza la arteria aorta en un plano transversal y el tracto de salida del ventrículo derecho el que se continúa con la arteria pulmonar, la que se bifurca en sus ramas, incluido el ductus arterioso. (Figura 12). Este plano de sección es de gran utilidad en el diagnóstico de lesiones obstructivas del tracto de salida derecho.

Figura 12. Imagen eje corto de grandes vasos

A. Esquema, B. imagen modo B.

Arco aórtico. No corresponde a un plano ecotomográfico clásico. Se obtiene realizando un plano de sección longitudinal del feto hacia la izquierda de la columna vertebral. Se observa parte de la aurícula derecha, aorta ascendente, cayado y aorta torácica. Se visualizan también las arterias subclavias, carótida común izquierda y tronco braquiocefálico (Figura 13). Esta imagen es de utilidad en el diagnóstico de transposición de grandes vasos, interrupción del cayado aórtico y coartación aórtica.

Arco ductal. Desde el plano anterior se desplaza el transductor a derecha con lo que se obtiene el tracto de salida del ventrículo derecho con la arteria pulmonar la que se continúa con la arteria aorta ístmica a través del ductus arterioso (Figura 14). Este plano tomográfico es de utilidad en las lesiones obstructivas del ventrículo derecho y en los casos de constricción del ductus arterioso.

Eje largo de venas cavas. Esta imagen tampoco corresponde a un corte ecotomográfico clásico. Se obtiene haciendo un cor-

Figura 13. Imagen del arco aórtico

A. esquema; B. imagen modo B; C. imagen Doppler color.

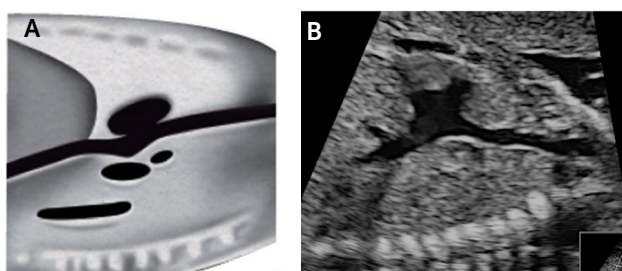
Figura 14. Arco ductal

A. esquema; B. imagen modo B; C. imagen Doppler color.

te longitudinal del feto y desplazando el transductor a derecha de la columna. Se observa la aurícula derecha donde llegan las venas cava inferior y superior. Una modificación de este plano permite visualizar en sentido longitudinal la vena umbilical intra hepática, el ductus venoso y la vena cava inferior en un plano (Figura 15). Este plano de sección es de gran utilidad en el diagnóstico de síndromes de isomerismo cardíaco.

Biometría de las estructuras de corazón

La medida de dispersión más utilizada en la actualidad para evaluar los diferentes parámetros, corresponde a Z-Score. La biometría del corazón y de las diferentes estructuras que lo componen, son parte esencial de la ecocardiografía fetal, y si bien no es perentorio incluir todas las mediciones, si es necesario realizar la medición y Z-Score de todas las estructuras patológicas, en modo B y/o modo M^{21,48-51}.

Figura 15. Imagen de eje largo de vena cava

A. Esquema, B. imagen modo B.

En una reciente publicación de Sepúlveda y Crispí, están detalladas cuales estructuras cardíacas medir y cómo hacerlo⁵².

Evaluación de la función cardíaca fetal

En presencia de signos de insuficiencia cardíaca, patologías que puedan alterar la precarga, post carga o inotropismo, o frente a malformaciones que puedan provocar insuficiencia cardíaca, es necesario realizar una evaluación funcional del corazón y de la hemodinamia fetal. Los métodos más utilizados son evaluación de los tamaños del corazón o cavidades, fracción de acortamiento, movimientos longitudinales de los anillos valvulares, velocimetría Doppler de venas y válvulas aurículo ventriculares, incluido índice de Tei, y también nuevos métodos que incluyen *strain* y el análisis de 24 planos propuesto por DeVore⁵³⁻⁶³. Mediante la utilización de estos métodos se puede evaluar la hemodinamia fetal e identificar como cambios en el gasto cardíaco son causados por alteraciones de la precarga, post carga o inotropismo, y como estos cambios impactan en el bienestar fetal. La evaluación de la función del corazón fetal e insuficiencia cardíaca están descritas en detalle en publicaciones recientes de DeVore, Muñoz y Solari⁶⁴⁻⁶⁶.

Ritmo normal y diagnóstico de arritmias

La evaluación del ritmo normal y de sus alteraciones, se puede analizar utilizando modo M (aurícula y ventrículo) y Doppler pulsado simultáneo de vena y arteria pulmonar o en flujo de entrada y salida de ventrículo izquierdo. Es posible diagnosticar ritmos irregulares, taquicardias y bradicardias. Estas son tratadas en extenso en una revisión de Carvalho et al.⁶⁷.

MEDICINA DE PRECISI3N EN CARDIOLOGÍA PERINATAL

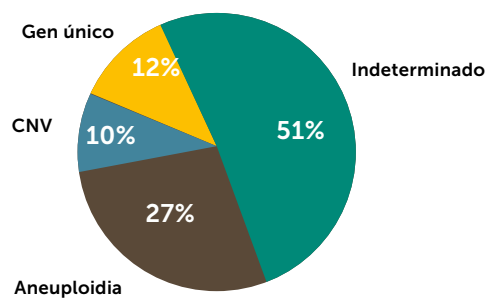
El Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos la define como una forma de acercamiento a la prevenci3n, diagn3stico, pron3stico y tratamiento de las enfermedades que considera la variabilidad individual incluyendo la genética, el ambiente, la metabol3mica, la prote3mica y el estilo de vida⁶⁸. La capacidad de recolectar, integrar y analizar grandes cantidades de datos relevantes es la base para desarrollar un “ecosistema de medicina de precisi3n” en el cual los recursos genéticos, bioquímicos y clínicos son compartidos entre los investigadores, los clínicos y los pacientes^{69,70}.

La aplicaci3n de los principios de la medicina de precisi3n en cardiología perinatal ha tenido un incremento progresivo en los últimos años gracias a la irrupci3n de las técnicas de biología molecular en el diagn3stico prenatal. Esto se ha reflejado en que hemos asistido a un explosivo aumento de publicaciones relacionadas con genética perinatal y manejo de cardiopatías congénitas.

El desarrollo embrionario del coraz3n es un proceso muy complejo que depende de la perfecta organizaci3n temporo-espacial de factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Con el desarrollo tecnol3gico, fundamentalmente con el avance de la secuenciaci3n masiva, su progresiva disponibilidad técnica y la disminuci3n en los costos, se han logrado identificar más de 1 100 genes en diferentes vías relacionadas con el desarrollo del coraz3n⁷¹.

La incorporaci3n de estas técnicas a la prÁctica clínica, incluyendo la hibridaci3n gen3mica comparativa (CGH, por sus siglas en inglés), paneles específcos y secuenciaci3n completa de exoma y genoma, ha permitido demostrar que aproximadamente en el 23 a 29% de las CC ocurren por alteraciones cromos3micas^{72, 73}, 10 a 15% por alteraci3n del número de copia⁷²⁻⁷⁶, y el 2 a 12% por alteraciones de gen único^{77, 72, 73, 77-81} (Figura 16). Por otra parte, hay cardiopatías con mayor asociaci3n a alteraciones genéticas como la interrupci3n de arco a3rtico (70%), tetralogía de Fallot (25%), y canal auriculoventricular (12%)⁷³. Sin embargo, aún no se ha podido descifrar por completo el panorama molecular de las cardiopatías congénitas.

Figura 16. Etiología genética de las cardiopatías congénitas



El grupo de pacientes cardi3patas con afecciones genéticas (excluidas las alteraciones cromos3micas), comparado con el grupo de los que no las tiene, presenta un significativo incremento en la mortalidad intrauterina, así como en la mortalidad al año de vida, y además tiene un mayor deterioro en el neurodesarrollo⁷¹.

Experiencia de un centro privado

En un periodo de cinco años se revisaron 9823 nacimientos en nuestro centro. Cientotrein y siete (1,4%) recién nacidos presentaron CC; 30 correspondían a una CC mayor. Veintiseis de estos pacientes fueron sometidos a un ultrasonido en nuestro centro, diagnosticándose la CC mayor *in utero* en el 89% (23/26). En los recién nacidos portadores de una CC mayor pesquisada *in utero*, el 44% (10/23) tuvo diagn3stico de precisi3n, de ellos, 6 de 10 fueron alteraciones cromos3micas y 4 de 10 eran debido a enfermedades de gen único⁸⁰. En este último grupo la mortalidad fue 100%.

El número de pacientes con diagn3stico de precisi3n en cardiología perinatal ha aumentado significativamente en el último año (Tabla 3) (Figura 17), y el riesgo de etiología genética es mayor para algunas cardiopatías y también cuando están asociadas a malformaciones extra cardíacas o síndromes. Este incremento se debe, en parte a la derivaci3n, a la caída de los costos de las pruebas moleculares, pero sobre todo al trabajo en equipo realizado en el Centro de Enfermedades Raras y la Unidad de Medicina Materno Fetal de Clínica Las Condes.

La medicina de precisi3n, no solo ha posibilitado mejoras en el diagn3stico, sino también permite definir de mejor manera el pron3stico. Además, el diagn3stico de precisi3n realizado en etapas

Tabla 3. Diagn3stico perinatal de precisi3n en cardiopatías congénitas en Clínica Las Condes

Enfermedad de gen único/delecci3n	n	Cardiopatía congénita
Síndrome de Noonan	2	Miocardopatía hipertr3fica
Cornelia de Lange	1	Doble tracto salida ventrículo derecho
Síndrome Costello	1	Miocardopatía hipertr3fica
CHARGE	2	Doble tracto salida ventrículo derecho
Síndrome Kabuki	1	Ventrículo único
Neurofibromatosis Tipo II	1	Insuficiencia cardíaca
6p - Síndrome	1	Hipoplasia de arco a3rtico
4p - Síndrome	1	Insuficiencia cardíaca
Atrofia muscular espinal	1	Coartaci3n de Aorta

Periodo enero 1995 a noviembre 2022
Las técnicas utilizadas fueron MLPA (amplificaci3n de sondas tras ligaci3n múltiple), panel de genes o exoma.

Figura 17. Cardiopatías en enfermedades por gen único



A. Doble tracto de salida ventrículo derecho, B. Miocardiopatía hipertrófica, C. Hipoplasia de arco aórtico.

precoces del embarazo, permite impactar sobre el curso de la enfermedad ya que, por una parte, dado que las enfermedades genéticas pueden progresar rápidamente, es posible reducir la morbilidad y mortalidad, determinando el mejor momento para el parto, y por otra parte adecuar los esfuerzos terapéuticos cuando se estime necesario⁸³.

En cuanto a terapia, la medicina de precisión también ha posibilitado, mediante la técnicas de diagnóstico genético preimplantacional, la selección y transferencia de embriones sanos, no portadores de los genes de la enfermedad, como ocurre por ejemplo en miocardiopatías hipertróficas familiares, rabdomiomas asociados a esclerosis tuberosa, síndrome QT prolongado, entre muchas otras.

La edición de genética de células somáticas, en embriones, fetos, o recién nacidos, es teóricamente posible con técnicas como CRISPR/Cas⁹. Esto ha abierto grandes expectativas para tratamientos futuros^{84,85}, pero a su vez importantes dilemas éticos⁸⁶. Si bien

la medicina de precisión en cardiología perinatal ha permitido grandes avances en la prevención, diagnóstico y pronóstico de cardiopatías congénitas, su aporte en terapia está aún por llegar.

CONCLUSIONES

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones más frecuentes, y, a la vez, las menos frecuentemente diagnosticadas. Sin embargo, la incorporación de las guías clínicas para el cribado de cardiopatías congénitas, han permitido mejorar significativamente el diagnóstico prenatal en Chile y el mundo. Asimismo, la incorporación de la técnica de ecocardiografía fetal tanto en lo estructural, análisis del ritmo y de la función han permitido identificar a los fetos cardiopatas de mayor riesgo.

Por su parte, la incorporación de la medicina de precisión en la cardiología perinatal, permite un diagnóstico certero en cerca del 50% de los casos, permitiendo establecer de mejor manera el pronóstico, y de esta manera optimizar el manejo de los pacientes cardiopatas no nacidos.

Es fundamental destacar la importancia de trabajar coordinadamente entre equipos cuando surgen sospechas de malformaciones congénitas ya sea detectadas *in utero* o por antecedentes familiares y hacer las interconsultas correspondientes. El desarrollo de técnicas de biología molecular ha permitido a los genetistas identificar muchas de las causas de estas enfermedades y junto a la ecocardiografía fetal detallada han permitido abordar tempranamente estas afecciones.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009
2. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):348-359. doi: 10.1002/uog.12403
3. ISUOG Guidelines. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):107-113. doi: 10.1002/uog.2677
4. Young ID, Clarke M. Lethal malformations and perinatal mortality: a 10 year review with comparison of ethnic differences. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6590):89-91. doi: 10.1136/bmj.295.6590.89
5. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JJ, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr*. 1989;114(1):79-86. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80605-5
6. Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn*. 1997;17(13):1283-1298. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199712)17:13<1283::aid-pd296>3.0.co;2-t
7. Gillum RF. Epidemiology of congenital heart disease in the United States. *Am Heart J*. 1994;127(4 Pt 1):919-927. doi: 10.1016/0002-8703(94)90562-2
8. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *British Paediatric Cardiac Association. Lancet*. 1999;354(9186):1242-1247. doi: 10.1016/s0140-6736(99)01167-8.
9. González R, Carstens M, Gómez R, Medina L, Gutierrez J, Arriagada P, et al. Anomalías Congénitas en población general de bajo riesgo: screening con ultrasonido prenatal en un sistema público de salud. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1999;64(4): 247-255.

10. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, et al. Congenital heart disease in 111225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr.* 2009;98(3):472-477. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01152.x
11. Holland BJ, Myers JA, Woods CR Jr. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):631-638. doi: 10.1002/uog.14882
12. Kipps AK, Feuille C, Azakie A, Hoffman JI, Tabbutt S, Brook MM, et al. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol.* 2011;108(3):421-427. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.065
13. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart.* 2002;87(1):67-69. doi: 10.1136/heart.87.1.67
14. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2001;103(9):1269-1273. doi: 10.1161/01.cir.103.9.1269
15. van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, Pajkrt E, Heymans MW, et al. Prenatal detection of congenital heart disease--results of a national screening programme. *BJOG.* 2016;123(3):400-407. doi: 10.1111/1471-0528.13274
16. Blyth M, Howe D, Gnanapragasam J, Wellesley D. The hidden mortality of transposition of the great arteries and survival advantage provided by prenatal diagnosis. *BJOG.* 2008;115(9):1096-1100. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01793.x
17. Peyvandi S, De Santiago V, Chakkarapani E, Chau V, Campbell A, Poskitt KJ, et al. Association of Prenatal Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease With Postnatal Brain Development and the Risk of Brain Injury. *JAMA Pediatr.* 2016;170(4):e154450. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4450
18. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Bonnet D, Ballon M, Jouannic JM, et al.; EPICARD Study group. Impact of prenatal diagnosis on survival of newborns with four congenital heart defects: a prospective, population-based cohort study in France (the EPICARD Study). *BMJ Open.* 2017;7(11):e018285. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018285
19. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123(8):841-849. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405
20. Quattermain MD, Pasquali SK, Hill KD, Goldberg DJ, Huhta JC, Jacobs JP, et al. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. *Pediatrics.* 2015;136(2):e378-85. doi: 10.1542/peds.2014-3783
21. Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(3):220-225. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14503.x
22. Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(1):8-14. doi: 10.1002/uog.2804
23. DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):380-387. doi: 10.1002/uog.217
24. van Nisselrooij AEL, Teunissen AKK, Clur SA, Rozendaal L, Pajkrt E, Linskens IH, et al. Why are congenital heart defects being missed? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):747-757. doi: 10.1002/uog.20358
25. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart.* 2002;88(4):387-391. doi: 10.1136/heart.88.4.387
26. Hautala J, Gissler M, Ritvanen A, Tekay A, Pitkänen-Argillander O, Stefanovic V, et al. The implementation of a nationwide anomaly screening programme improves prenatal detection of major cardiac defects: an 11-year national population-based cohort study. *BJOG.* 2019;126(7):864-873. doi: 10.1111/1471-0528.15589
27. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythm.* 2022;38(4):491-553. doi: 10.1002/joa.3.12717
28. Hutchinson D, McBrien A, Howley L, Yamamoto Y, Sekar P, Motan T, et al. First-Trimester Fetal Echocardiography: Identification of Cardiac Structures for Screening from 6 to 13 Weeks' Gestational Age. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(8):763-772. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.017
29. Gijtenbeek M, Shirzada MR, Ten Harkel ADJ, Oepkes D, Haak MC. Congenital Heart Defects in Monochorionic Twins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(6):902. doi: 10.3390/jcm8060902
30. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):33-42. doi: 10.1002/uog.18932
31. Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L, Greco P. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med.* 2006;34(4):309-312. doi: 10.1515/JPM.2006.059
32. Garne E, Stoll C, Clementi M; Euroscan Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):386-391. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00385.x
33. Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 1994;71(1):3-7. doi: 10.1136/adc.71.1.3
34. Perolo A, Prandstraller D, Ghi T, Gargiulo G, Leone O, Bovicelli L, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):615-618. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00586.x
35. Viñals F, Poblete P, Giuliano A. Spatio-temporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):388-394. doi: 10.1002/uog.883
36. Lee W, Allan L, Carvalho JS, Chaoui R, Copel J, Devore G, et al.; ISUOG Fetal Echocardiography Task Force. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):239-242. doi: 10.1002/uog.6115
37. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al.; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21):2183-2242. doi: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d
38. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2020;39(1):E5-E16. doi: 10.1002/jum.15188
39. Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(3):648-655. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80022-4
40. Muñoz H, Palermo M, Enriquez G, Avila N. Tamizaje de las cardiopatías congénitas. en *Ecocardiografía Fetal del Tamizaje al Tratamiento.* 57-63, Editorial AMOLCA. 2022.

41. Viñals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):358-367. doi: 10.1002/uog.882
42. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):367-369. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00414.x
43. Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi HK, et al. Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(3):173-182. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.09030173.x
44. Muñoz H, Loureiro O, Brugere S, Hasbún J, Walton R, Hernández I, et al. Ecocardiografía fetal. III: Diagnóstico antenatal de alteraciones estructurales y del ritmo. [Fetal echocardiography. III. The antenatal diagnosis of structural and rhythm changes]. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1992;57(1):16-21; discussion 21-22.
45. Minnella GP, Crupano FM, Syngelaki A, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):637-644. doi: 10.1002/uog.21956
46. Munoz, H, Cortes, F, Enriquez G, Diaz C, Recoret G., Silva P, et al. Screening of congenital heart disease in developing country referral center. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2022;60(3):147.
47. Muñoz H, Palermo M, Enriquez G, Avila N. Ecocardiografía fetal. En *Ecocardiografía Fetal. Del Tamizaje al Tratamiento.* 64-72, Editorial AMOLCA. 2022.
48. Lee W, Riggs T, Amula V, Tsimis M, Cutler N, Bronsteen R, Comstock CH. Fetal echocardiography: z-score reference ranges for a large patient population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):28-34. doi: 10.1002/uog.7483
49. Pasquini L, Mellander M, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho SY, et al. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):628-633. doi: 10.1002/uog.4021. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(3):366.
50. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PE. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(6):599-605. doi: 10.1002/uog.2597.
51. Tan J, Silverman NH, Hoffman JI, Villegas M, Schmidt KG. Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term. *Am J Cardiol.* 1992;70(18):1459-1467. doi: 10.1016/0002-9149(92)90300-n
52. Sepulveda A, Crispi, F. Biometría Cardíaca Fetal. En *Ecocardiografía Fetal. Del Tamizaje al Tratamiento.* Editorial AMOLCA. 2022.
53. DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(8):981-988. doi: 10.1016/0002-9378(84)90395-8
54. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Pacileo G, Felicetti M, Ricci C, et al. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31(9):1159-1162. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2005.05.011
55. Maskatia SA, Pignatelli RH, Ayres NA, Altman CA, Sangi-Haghpeykar H, Lee W. Fetal and Neonatal Diastolic Myocardial Strain Rate: Normal Reference Ranges and Reproducibility in a Prospective, Longitudinal Cohort of Pregnancies. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(7):663-669. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.017
56. Hernandez-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(3):227-232. doi: 10.1002/uog.1959
57. Molina FS, Faro C, Sotiriadis A, Dagklis T, Nicolaides KH. Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):181-187. doi: 10.1002/uog.5374
58. Crispi F, Sepulveda-Swatson E, Cruz-Lemini M, Rojas-Benavente J, Garcia-Posada R, Dominguez JM, et al. Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue Doppler-based strain and strain rate analysis of the fetal heart. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):96-108. doi: 10.1159/000337329
59. Koga T, Athayde N, Trudinger N, Nakano H. A new and simple Doppler method for measurement of fetal cardiac isovolumetric contraction time. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):264-267. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00462.x
60. Paladini D, Lamberti A, Teodoro A, Arienzo M, Tartaglione A, Martinelli P. Tissue Doppler imaging of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):530-535. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00251.x
61. DeVore GR, Klas B, Satou G, Sklansky M. Speckle Tracking of the Basal Lateral and Septal Wall Annular Plane Systolic Excursion of the Right and Left Ventricles of the Fetal Heart. *J Ultrasound Med.* 2019;38(5):1309-1318. doi: 10.1002/jum.14811
62. DeVore GR, Klas B, Satou G, Sklansky M. 24-segment sphericity index: a new technique to evaluate fetal cardiac diastolic shape. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):650-658. doi: 10.1002/uog.17505
63. Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic JP, Gonçalves LF, Lee W, Hassan S, et al. Changes in fetal cardiac geometry with gestation: implications for 3- and 4-dimensional fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2007;26(4):437-443; quiz 444. doi: 10.7863/jum.2007.26.4.437
64. Solari C, Muñoz H, DeVore G. Métodos de evaluación de la función cardíaca fetal. En: *Ecocardiografía Fetal del Tamizaje al Tratamiento.* Editorial AMOLCA. 2022.
65. DeVore G. Speckle Tracking. En: *Ecocardiografía Fetal. Del Tamizaje al Tratamiento.* Editorial AMOLCA. 2022.
66. Muñoz H, Solari C. Insuficiencia cardíaca fetal. En: *Ecocardiografía Fetal. Del Tamizaje al Tratamiento.* Editorial AMOLCA. 2022.
67. Carvalho J, Perez AL, Enriquez G, Muñoz H. Arritmias fetales. En: *Ecocardiografía Fetal. Del Tamizaje al Tratamiento.* Editorial AMOLCA. 2022.
68. NIH. Precision Medicine Initiative Cohort Program. Precision Medicine Initiative Cohort Program Frequently Asked Questions. 2015. Disponible en: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-PM-16-003.html>
69. Spiga O, Cicaloni V, Bernini A, Zatkova A, Santucci A. ApreKure: an approach of Precision Medicine in a Rare Disease. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):42. doi: 10.1186/s12911-017-0438-0
70. Aronson SJ, Rehm HL. Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature.* 2015;526(7573):336-342. doi: 10.1038/nature15816
71. Zhou WZ, Li W, Shen H, Wang RW, Chen W, Zhang Y, et al. CHDbase: A comprehensive knowledgebase for congenital heart disease-related genes and clinical manifestations. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2022;S1672-0229(22)00093-S1672-0229(22)00096. doi: 10.1016/j.gpb.2022.08.001
72. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al.; Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet.* 2019;393(10173):747-757. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31940-8

73. van Nesselrooij AEL, Lugthart MA, Clur SA, Linskens IH, Pajkrt E, Rammeloo LA, et al. The prevalence of genetic diagnoses in fetuses with severe congenital heart defects. *Genet Med*. 2020;22(7):1206–1214. doi: 10.1038/s41436-020-0791-8
74. Hureaux M, Guterman S, Hervé B, Till M, Jaillard S, Redon S, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with an isolated congenital heart defect: A retrospective, nationwide, multicenter study in France. *Prenat Diagn*. 2019;39(6):464–470. doi: 10.1002/pd.5449
75. Salzer-Sheelo L, Polak U, Barg A, Kahana S, Yacobson S, Agmon-Fishman I, et al. Prenatal and postnatal chromosomal microarray analysis in 885 cases of various congenital heart defects. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(4):1007–1013. doi: 10.1007/s00404-021-06366-3
76. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):27–35. doi: 10.1002/uog.14695
77. Alankarage D, Ip E, Szot JO, Munro J, Blue GM, Harrison K, et al. Identification of clinically actionable variants from genome sequencing of families with congenital heart disease. *Genet Med*. 2019;21(5):1111–1120. doi: 10.1038/s41436-018-0296-x
78. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):758–767. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32042-7
79. Fu F, Li R, Li Y, Nie ZQ, Lei T, Wang D, et al. Whole exome sequencing as a diagnostic adjunct to clinical testing in fetuses with structural abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):493–502. doi: 10.1002/uog.18915
80. Hu P, Qiao F, Wang Y, Meng L, Ji X, Luo C, et al. Clinical application of targeted next-generation sequencing in fetuses with congenital heart defect. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):205–211. doi: 10.1002/uog.19042.
81. Qiao F, Wang Y, Zhang C, Zhou R, Wu Y, Wang C, et al. Comprehensive evaluation of genetic variants using chromosomal microarray analysis and exome sequencing in fetuses with congenital heart defect. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(3):377–387. doi: 10.1002/uog.23532
82. Munoz, H, Cortes, F, Enriquez G, Diaz C, Silva P, Pinto M, et al. Perinatal diagnosis of Single gene congenital heart disease in developing country referral center. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022;60(3):158.
83. Chung CCY, Leung GKC, Mak CCY, Fung JLF, Lee M, Pei SLC, et al. Rapid whole-exome sequencing facilitates precision medicine in paediatric rare disease patients and reduces healthcare costs. *Lancet Reg Health West Pac*. 2020;1:100001. doi: 10.1016/j.lanwpc.2020.100001
84. Xiao-Jie L, Hui-Ying X, Zun-Ping K, Jin-Lian C, Li-Juan J. CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy. *J Med Genet*. 2015;52(5):289–296. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102968
85. Papasava P, Kleanthous M, Lederer CW. Rare Opportunities: CRISPR/Cas-Based Therapy Development for Rare Genetic Diseases. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(2):201–222. doi: 10.1007/s40291-019-00392-3
86. Salas SP. Edición genética humana: análisis de algunos desafíos éticos. [Human genetic editing: Analysis of some ethical challenges]. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33(2):140–147. doi: 10.1016/j.rmcl.2022.03.004