

GUÍA CLÍNICA

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

Unidad Clínica de Diagnóstico Prenatal, Área de Medicina Fetal, Servei de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia y Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las alteraciones cromosómicas y monogénicas requiere un análisis citogenético o molecular a partir de un tejido fetal. Para obtener tejido o células fetales, sea líquido amniótico, vellosidades coriales o sangre fetal, es necesario realizar un procedimiento invasivo que comporta un cierto riesgo de pérdida fetal. En el futuro es posible que se pueda analizar material fetal presente en la circulación materna, de la misma manera que actualmente se puede determinar el sexo y el Rh fetal en DNA libre fetal. Los procedimientos invasivos pueden tener también otras indicaciones de diagnóstico fetal no genético para el estudio de:

- a) DNA viral y parasitario si se sospecha infección fetal (en líquido amniótico)
- b) marcadores de corioamnionitis y detección de bacterias (en líquido amniótico),
- c) marcadores bioquímicos de defecto de tubo neural o pared abdominal (en líquido amniótico)
- d) maduración fetal (en líquido amniótico)
- e) marcadores de función renal (en orina fetal)
- f) hematología fetal (en sangre fetal) si se sospecha anemia o trombocitopenia fetales

2. BIOPSIA CORIAL

La biopsia corial es un procedimiento diagnóstico invasivo que consiste en la obtención de vellosidades coriales, preferentemente entre las 11-13 semanas (posible entre 10-14 semanas). En general será el método de elección para estudio citogenético.

2.1. Las indicaciones de biopsia corial son las siguientes:

2.1.1. Estudio citogenético (cariotipo)

- Cribado combinado bioquímico-ecográfico del primer trimestre con riesgo $\geq 1/250$ para T21 o T18
- Anomalía cromosómica en gestación previa (sobre todo trisomía previa)
- Anomalía cromosómica en uno de los progenitores
- Anomalía fetal ecográfica detectada en el estudio morfológico precoz
- Confirmación de un diagnóstico preimplantatorio
- Aborto diferido (sobre todo si es de repetición)
- Discordancia > 1 semana en CRL entre gemelos (CIR severo precoz)

2.1.2. Enfermedad monogénica con diagnóstico molecular o bioquímico disponible en vellosidad corial

El procedimiento de la biopsia corial es el siguiente:

2.2. Consentimiento informado: es necesario que cualquier procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal vaya precedido por el consentimiento informado de la gestante (en consulta con el Genetista Clínic).

2.3. Previamente al procedimiento, debe conocerse el RhD y las serologías HIV, VHB (HbsAg). El estudio serológico del VHC se solicitará solo en gestante de riesgo:

- antecedentes de uso de drogas
- antecedentes de transfusión o transplante
- infección por VIH o VHB
- pareja infectada por VHC

- hipertransaminasemia crónica
- portadora de tatuajes
- piercings realizados con material no estéril o de un sólo uso.

En caso de infección materna por HIV, VHB o VHC el procedimiento invasivo de elección será la amniocentesis no transplacentaria.

2.4. La biopsia corial es un procedimiento ambulatorio. Por vía transcervical (TC) se practica entre las 10-14 semanas, y por vía transabdominal (TA) entre las 11-14 semanas. En ocasiones especiales también se factible en edades gestacionales posteriores por vía transabdominal y por vía transcervical sólo en casos de buena accesibilidad placentaria.

2.5. La práctica de la biopsia corial requiere una experiencia suficiente del operador y de todo el equipo. En la vía TC se procede a la asepsia vulvar y vaginal y entallado previamente a la colocación de un espéculum. Con una pinza semirígida ("snake forceps"), a través del canal cervical se accede al corion frondoso, bajo control ecográfico continuo. En la vía TA, la técnica de elección en nuestro centro consiste en la punción con un trócar del 18 G para acceder a la placenta, bajo control ecográfico continuo, previa asepsia abdominal, entallado y anestesia local. Se retira el fiador y, a través del trócar, se introduce una pinza fina ("crocodile forceps") hasta el corion. También se puede realizar con técnica de aspiración con jeringa y utilizar una aguja de 20G.

2.6. En gemelares, la biopsia corial será el procedimiento invasivo de primera elección, excepto en casos individualizados. En monocoriales se extraerá una toma única.

2.7. La muestra de vellosidad corial se coloca en un tubo con medio de transporte (RPMI), y se evalúa macroscópicamente para confirmar que la cantidad y la calidad sean adecuadas, antes de remitirla al Laboratorio de Citogenética. La medida de la muestra de vellosidad corial obtenida por vía transcervical es habitualmente muy superior a la transabdominal. En los últimos años ha habido un 0.4% de muestras inadecuadas (decidua materna) o insuficientes en nuestro centro con la técnica TC.

2.8. El riesgo de pérdida fetal ha ido disminuyendo con la experiencia de los equipos, y se considera actualmente en nuestro centro inferior al 1%, similar al de la amniocentesis. Hay un cierto riesgo de ruptura prematura de membranas, pero no existe un aumento significativo de defectos de reducción de extremidades en procedimientos realizados a partir de las 10 semanas. Para minimizar las complicaciones del procedimiento, se recomiendan 24 horas de reposo después de la extracción (como medida de precaución, pues su efectividad no está demostrada) y la administración de gammaglobulina anti-D (300 µg) en casos de gestantes RhD negativas, antes de 72 h.

2.9. La muestra se procesa según el método semidirecto, que presenta un 2% de resultados "no-conclusivos". No hace falta confirmar las trisomías 21, ni las sexuales (XXY, XYY y XXX), ni las anomalías cromosómicas estructurales familiares en línea pura, ni las otras anomalía cromosómicas con signos ecográficos confirmatorios. Las anomalías restantes deben descartarse en el cultivo de vellosidades o en líquido amniótico, ya que habitualmente están confinadas a la placenta. Se recomienda realizar un cultivo largo adicional para aumentar la fiabilidad diagnóstica, que en nuestro centro se realiza en las muestras de más de 10 mg. Utilizamos la QF-PCR (de los cromosomas 21,18,13,X,Y) para evitar el 1/3000 de falsos negativos del método semidirecto. En casos de fetos malformados o TN aumentada se deberá guardar DNA para estudios moleculares (microdelección del 22, MLPA con sondas subteloméricas u otros).

2.10. Una semana después del procedimiento, se puede realizar un control ecográfico, coincidiendo con la entrega del resultado del estudio citogenético a la gestante. Se entrega una hoja de seguimiento a las gestantes externas que incluye los datos perinatales, para acabar de rellenar después del parto.

3. AMNIOCENTESIS

Es el procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención de líquido amniótico por punción transabdominal, preferentemente entre las semanas 16-18 (posible también > 18 semanas).

3.1 Las indicaciones de la amniocentesis son las siguientes:

3.1.1. Estudio citogenético (cariotipo):

- Cribado bioquímico con riesgo $\geq 1/250$ para T21 o T18
- Anomalía cromosómica en gestación previa (sobre todo trisomía previa)
- Anomalía cromosómica en uno de los progenitores
- Anomalía morfológica fetal
- CIR precoz severo inexplicado
- Marcadores de aneuploidía de segundo trimestre y riesgo reevaluado de T21 o T18 $>1/250$
- Confirmación de resultado citogenético no conclusivo en vellosidad corial
- Anomalía discordante en gemelos monocoriales diamnióticos con riesgo de gestación heterocariocítica (para asegurar 2 muestras diferentes)

3.1.2 Riesgo de enfermedad monogénica con diagnóstico bioquímico en líquido amniótico

3.1.3. Riesgo de DTN

- AFP > 3.0 MoM
- DTN en gestación previa o en uno de los progenitores

3.1.4. PCR para infección fetal (detección de DNA por PCR):

- toxoplasmosis
- CMV
- varicela
- rubeola (muestra procesada fuera)
- herpes 1-2
- PVB19

3.1.5. Riesgo de corioamnionitis

3.1.6. Estudio de madurez pulmonar fetal

El procedimiento de la amniocentesis para Diagnóstico Prenatal consiste en el siguiente:

3.2.- Consentimiento informado (ya explicado previamente). RhD y serologías VIH, VHB (HbsAg) previas. La serología del VHC se solicita cuando hay un de los motivos de riesgo expuestos previamente en el punto 2.3. Cuando el HbsAg es positivo se tiene que solicitar HBeAg y carga viral (DNA VHB). En infección materna por VIH, VHB i VHC se tiene que valorar específicamente riesgos y beneficios de la realización de un test invasivo.

3.3.- La punción se practica de manera ambulatoria habitualmente entre las 16 y las 21 semanas. Nunca se realizará una amniocentesis antes de las 14 semanas; a las 14 semanas en situaciones excepcionales, y a las 15 semanas si las membranas están bien coaptadas.

3.4.- Se selecciona ecográficamente el "pool" más importante accesible de líquido amniótico, y la vía a seguir en la punción. En condiciones de asepsia se efectúa punción con aguja espinal del 22G y 9 cm de largo, se retira el fiador y se aspiran 20 cc de líquido amniótico, manualmente en 2 jeringas de 10 mL o en 2 tubos de tipo "vacutainer". Todo el proceso de punción y aspiración se realiza guiado ecográficamente de forma continua.

3.5.- En general, es preferible evitar una punción transplacentaria siempre que haya un acceso no transplacentario factible. Se debe evitar totalmente en gestaciones con serologías positivas para VIH, VHB, VHC y en la isoinmunización. En caso de HBeAg, carga viral positiva (DNA VHB), en punción transplacentaria inevitable o amniocentesis de tercer trimestre, se administrará inmunoglobulina específica VHB post-procedimiento (600UI i.m. dosis única antes de 24 horas).

3.6.- El riesgo de pérdida fetal asociada al procedimiento se sitúa entre un 0.5-1%. Existe también un cierto riesgo de RPM y de corioamnionitis (1/1000). Las recomendaciones post-procedimiento no difieren de las de la biopsia corial: reposo de 24 h. y ganmaglobulina anti-D en casos de gestante RhD negativas, antes de 72 h.

3.7.- En gestaciones gemelares monocoriales diamnióticas se obtendrán 2 muestras y nunca en punción única, por riesgo de ruptura del septo.

3.8.- El estudio citogenético en líquido amniótico, se efectúa después de un cultivo celular según el método del frasco. Hay un 0.7% de posibilidades de fracaso de cultivo. Cuando se detecta un mosaico (0.4%), puede ser recomendable confirmarlo en otro tejido (placenta, sangre...).

3.9.- En nuestro centro se realiza una QF-PCR para dar un resultado rápido adicional. Un resultado de trisomía 21, 18, 13 o triploidía no requiere confirmación con un cariotipo completo. En caso de amniocentesis por riesgo de enfermedad monogénica, DTN o infección fetal puede hacerse QF-PCR en lugar de un cariotipo completo.

3.10.- Los niveles de AFP se determinan sistemáticamente en líquido amniótico. Si la indicación de la amniocentesis es por riesgo de DTN, también se determinan los valores de acetilcolinesterasa (AChE).

3.11.- Se realiza una ecografía de control a la semana post-amniocentesis, coincidiendo con la entrega del resultado de la QF-PCR. El resultado del cariotipo se entrega en visita médica a las 3 semanas, así como de la hoja de datos perinatales en gestantes externas para rellenar después del parto.

4. CORDOCENTESIS

Es el procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención de sangre fetal, que se realiza a partir de las 20 semanas.

4.1 La cordocentesis se practica con las siguientes indicaciones:

4.1.1. Estudio citogenético (cariotipo):

- Cariotipado rápido en anomalía estructural fetal
- Confirmación de resultado citogenético no conclusivo en líquido amniótico (mosaicos)
- Hidrops fetal

4.1.2. Diagnóstico prenatal de anemia de Fanconi

4.1.3. Riesgo de enfermedad monogénica y consulta tardía

4.1.4. Marcadores de infección fetal por CMV (plaquetas y perfil hepático)

4.1.4. Sospecha de anemia fetal:

- Isoinmunización
- Infección PVB19
- Agonía/muerte reciente de un gemelo MC

4.1.4. Sospecha de trombocitopenia fetal:

- Trombocitopenia aloinmune
- Trombocitopenia autoinmune severa

El procedimiento consta de los siguientes pasos:

4.2. Consentimiento informado. RhD y serologías previas. En principio la cordocentesis está contraindicada en caso de infección materna por VIH, VHB y VHC. Hemograma materno reciente. Maduración pulmonar fetal en casos de edad gestacional comprendida entre las 26 y 34 semanas en ausencia de anomalías severas.

4.3. Se realiza ecografía detallada, con estudio anatómico fetal completo, y localización de la inserción placentaria del cordón umbilical.

4.4. Se practica asepsia del campo, y entallado con preparación quirúrgica de los operadores. Se utiliza funda para sonda ecográfica y gel estériles.

4.5. Se realiza punción percutánea con aguja de 20G ecoguiada de forma continua, según la técnica "free-hand" (manos libres), que permite reconsiderar la dirección de la aguja en todo momento. El lugar escogido preferentemente es la inserción placentaria del cordón (a excepción de la isoimmunización), y si ésta es de difícil acceso, se puede pinchar un asa libre de cordón, la inserción fetal, o bien el trayecto intrahepático de la vena umbilical. Se realizan como máximo 3 punciones en un período total de 20 minutos de punción. Inmovilización fetal con vecuronio (0.1 mg /Kg peso fetal e.v.) en caso de procedimiento complejo o transfusión.

4.6. Se extraen de 3 a 5 mL de sangre. La primera muestra de sangre se aspira en una jeringa de 1mL y se recoge en un tubo con EDTA para realizar un hemograma fetal. Para el estudio citogenético y la gasometría fetal se recogerá sangre con heparina sódica, mientras que para la bioquímica y las serologías, sólo hará falta suero fetal (tubo sin nada).

4.7.- Las complicaciones más frecuentes son la hemorragia del cordón o de la placenta (que habitualmente se autolimita en menos de 3 minutos), y la bradicardia. Si la bradicardia es persistente se debe suspender el procedimiento. El riesgo de pérdida fetal se sitúa alrededor del 3%, y sobretodo afecta a los procedimientos más precoces. En gestaciones viables (≥ 26 semanas) hay que tener preparada una extracción fetal de urgencia, y después del procedimiento se realiza un NST. Se administra gammaglobulina si la gestante es RhD negativa no sensibilizada antes de 72 h. Se recomiendan 24 horas de reposo post-procedimiento. Antibiótico en casos de procedimientos complicados (cefazolina 2g e.v. en suero de 100 mL).

4.8. Se confirmará el origen fetal de la sangre extraída con el primer hemograma que se cursará inmediatamente. Una macrocitosis y una linfocitosis relativa son características de la sangre fetal. Se cursará una fórmula manual para conteo de eritroblastos y determinación de HbF (o test de Kleinhauer) a posteriori.

4.9. En caso de estudio citogenético, éste está disponible a los 3 días. En nuestro centro se realiza ecografía a la semana, cuando se entrega el informe escrito. La fiabilidad de un diagnóstico citogenético en sangre fetal es muy alta, pero está en función de poder evitar o no la contaminación materna y de líquido amniótico.

Responsable de la guía clínica: A. Borrell

Fecha última revisión: 15 junio 2010