

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL

Sergio López Leiva, Becado MMF



RED Obstétrica
Servicio de Salud Aconcagua

introducción



Las alteraciones
cromosómicas
afectan a

1 de cada **150**
nacidos vivos

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Thompson & Thompson genetics in medicine. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. 57-74.

introducción



introducción



Distribución Subtítulo 22

Para el año 2019 se consideran recursos en subtítulo 22, cuyos fines son los siguientes:

- **Medicamentos e insumos:** destinados a la interrupción del embarazo en aquellos casos que contempla la Ley 21.030 y eventualmente podrían utilizarse en usuarias que dadas sus condiciones clínicas se verán beneficiadas con el uso de recursos de éste ítem.
- **Arriendo de vehículos:** dado a que la Ley ofrece acompañamiento psicosocial a las mujeres que se acogen voluntariamente a la Ley 21.030, el equipo psicosocial que lo requiera, se movilizará a los domicilios de las mujeres para realizar apoyo familiar e individual si se requiere; la entrega de estos recursos se focaliza en zonas extremas, con mayor dificultad de traslado.

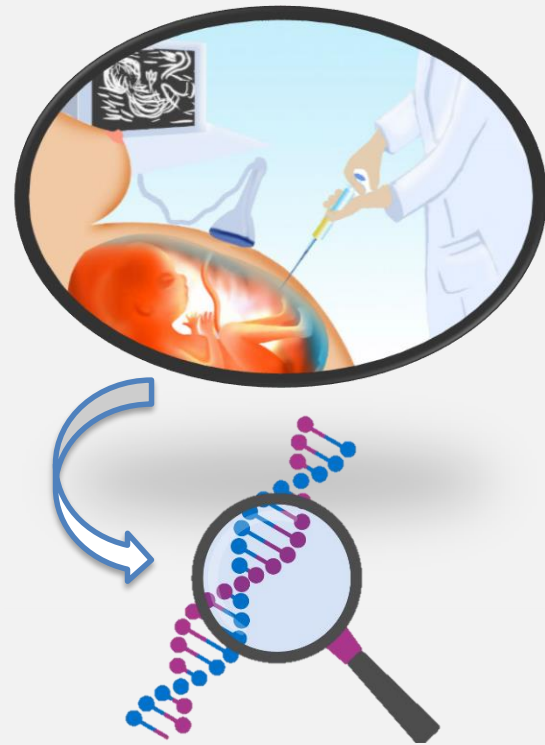
Región	Medicamentos e insumos	Arriendo de vehículos	Diagnóstica	ZZ (M\$)	Total
O'HIGGINS	7.908	-	-	15.429	23.338
MAULE	9.501	-	-	18.536	28.037
ÑUBLE	4.154	-	6.721	8.105	18.980
CONCEPCION	6.650	-	10.800	12.974	30.423
TALCAHUANO	2.396	-	3.701	4.674	10.771
BIOBÍO	3.492	-	5.790	6.813	16.095
ARAUCO	2.236	-	3.426	4.362	10.024
ARAUCANIA NORTE	2.849	-	4.479	5.558	12.886
ARAUCANIA SUR	3.644	-	4.788	5.988	14.420

Estudio de Confirmación Diagnóstica: requeridos para aquellos casos de pacientes con embarazos cuyo embrión o feto padezca una patología congénita adquirida o genética, incompatible con la vida extrauterina independiente, en todo caso de carácter letal. Para estos casos es necesario considerar costos asociados a ecotomografía de alta resolución, biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis, cordocentesis, cariograma, examen molecular displasia tanatofóbica I Y II. Así como también, excepcionalmente se requerirán exámenes complementarios, como Test de Fish y Resonancia Nuclear Magnética del feto, entre otros requeridos específicamente de acuerdo a hipótesis diagnóstica.

Región	e insumos	Vehiculos	Diagnóstica	ZZ (M\$)	Total
ARICA	2.648	6.041	4.341	5.168	18.198
IQUIQUE	3.305	7.596	5.469	6.448	22.819
ANTOFAGASTA	5.718	12.992	9.405	11.155	39.270
ATACAMA	3.530	7.826	5.647	6.887	23.890
COQUIMBO	8.077	-	13.250	15.759	37.086
VALPARAISO SAN ANTONIO	4.144	-	6.702	8.083	18.929
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	6.372	-	10.323	12.432	29.126
ACONCAGUA	3.505	-	5.606	6.838	15.950

Región	Medicamentos e insumos	Arriendo de vehículos	Diagnóstica	ZZ (M\$)	Total
METROPOLITANO SUR	11.114	-	-	21.684	32.797
Hospital Padre Hurtado	3.634	-	-	7.091	10.724
CRS Maipú	-	-	-	-	-
CRS Cordillera	2.648	-	-	5.168	7.816
Totales	158.380	87.501	133.978	309.005	688.864

HOJA DE RUTA: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL

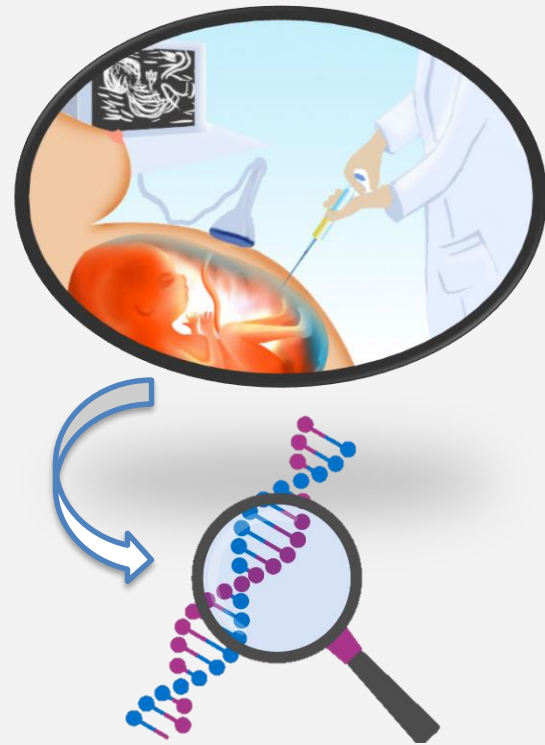


- ¿De qué forma podemos obtener información genética en medicina fetal?
- ¿Cuándo realizar una prueba invasiva en medicina fetal?
- ¿Cuáles son las complicaciones de las pruebas invasivas en medicina fetal?
- Luego de obtenida la muestra, ¿qué información genética obtenemos?
- Mensajes para llevar a casa

declaración de conflicto de interés



HOJA DE RUTA: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL

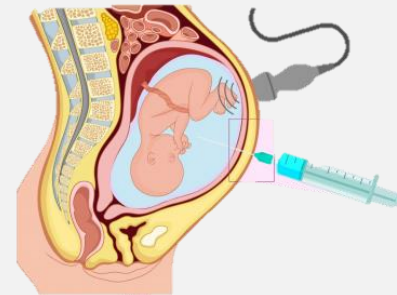
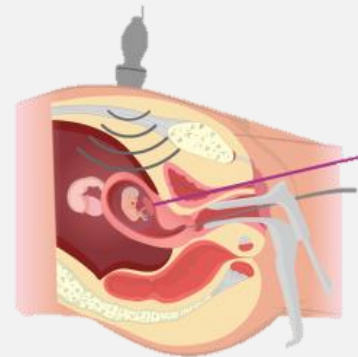
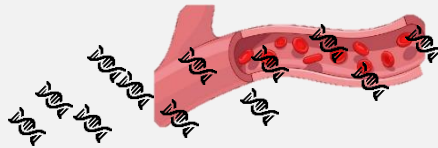
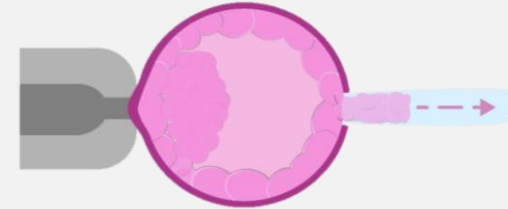
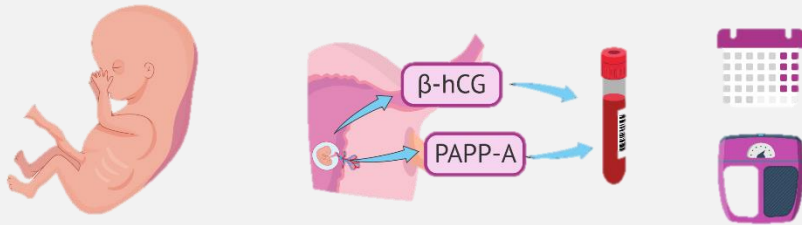


- ¿De qué forma podemos obtener información genética en medicina fetal?
- ¿Cuándo realizar una prueba invasiva en medicina fetal?
- ¿Cuáles son las complicaciones de las pruebas invasivas en medicina fetal?
- Luego de obtenida la muestra, ¿qué información genética obtenemos?
- Mensajes para llevar a casa

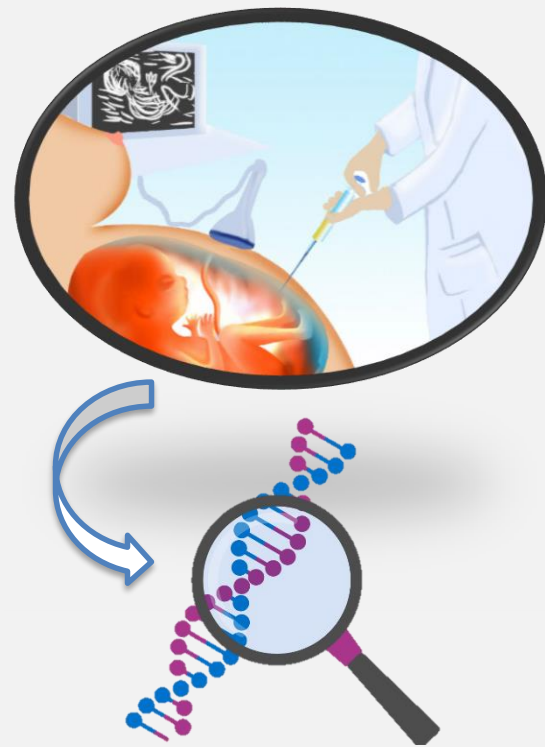
tipos de test genéticos fetales

Tamizaje o no invasivos

Diagnósticos o invasivos



HOJA DE RUTA: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL



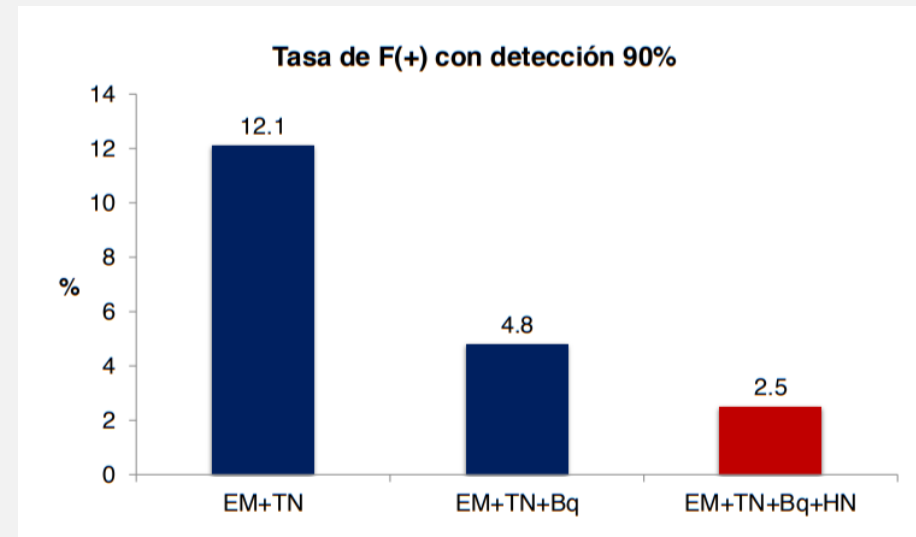
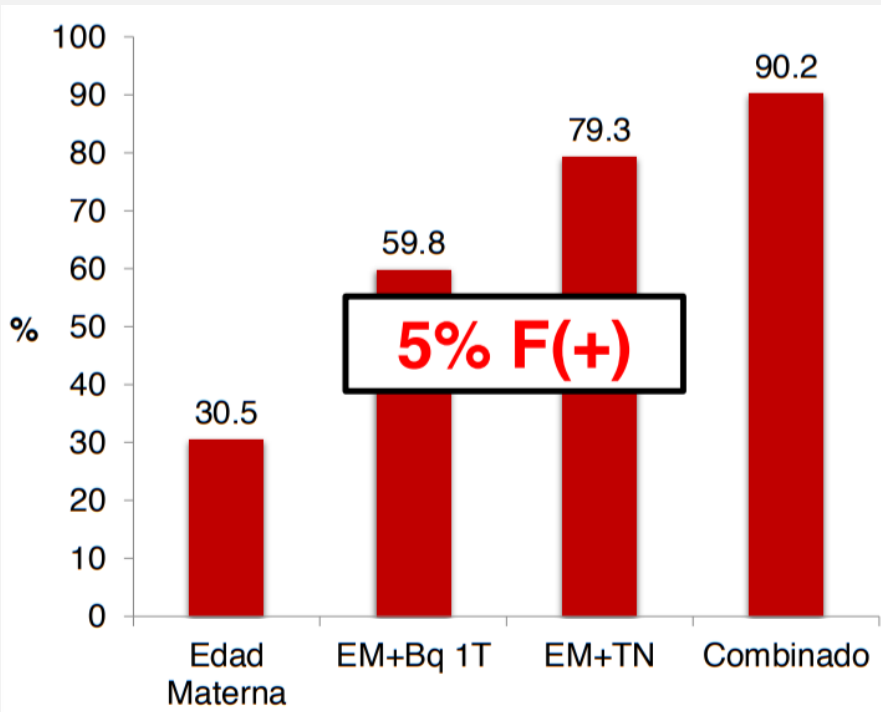
- ¿De qué forma podemos obtener información genética en medicina fetal?
- **¿Cuándo realizar una prueba invasiva en medicina fetal?**
- ¿Cuáles son las complicaciones de las pruebas invasivas en medicina fetal?
- Luego de obtenida la muestra, ¿qué información genética obtenemos?
- Mensajes para llevar a casa

motivos más frecuentes de análisis de cariotipo



- Edad materna.
- Resultado anormal de tamizaje - técnica no invasiva.
- Resultado anormal de ultrasonido.
- En presencia de traslocación, inversión o inserción en un padre.
- Anomalía cromosómica en hijo previo.

ecografía en primer trimestre



Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004

Cicero S. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 2006.

ecografía en segundo trimestre



Table 11 Pooled estimates of detection rate (DR), false positive rate (FPR) and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) of sonographic markers for trisomy 21 and estimated likelihood ratio (LR) of individual isolated markers

<i>Marker</i>	<i>DR (95% CI) (%)</i>	<i>FPR (95% CI) (%)</i>	<i>LR+ (95% CI)</i>	<i>LR- (95% CI)</i>	<i>LR isolated marker*</i>
Intracardiac echogenic focus	24.4 (20.9–28.2)	3.9 (3.4–4.5)	5.83 (5.02–6.77)	0.80 (0.75–0.86)	0.95
Ventriculomegaly	7.5 (4.2–12.9)	0.2 (0.1–0.4)	27.52 (13.61–55.68)	0.94 (0.91–0.98)	3.81
Increased nuchal fold	26.0 (20.3–32.9)	1.0 (0.5–1.9)	23.30 (14.35–37.83)	0.80 (0.74–0.85)	3.79
Echogenic bowel	16.7 (13.4–20.7)	1.1 (0.8–1.5)	11.44 (9.05–14.47)	0.90 (0.86–0.94)	1.65
Mild hydronephrosis	13.9 (11.2–17.2)	1.7 (1.4–2.0)	7.63 (6.11–9.51)	0.92 (0.89–0.96)	1.08
Short humerus	30.3 (17.1–47.9)	4.6 (2.8–7.4)	4.81 (3.49–6.62)	0.74 (0.63–0.88)	0.78
Short femur	27.7 (19.3–38.1)	6.4 (4.7–8.8)	3.72 (2.79–4.97)	0.80 (0.73–0.88)	0.61
ARSA	30.7 (17.8–47.4)	1.5 (1.0–2.1)	21.48 (11.48–40.19)	0.71 (0.57–0.88)	3.94
Absent or hypoplastic NB	59.8 (48.9–69.9)	2.8 (1.9–4.0)	23.27 (14.23–38.06)	0.46 (0.36–0.58)	6.58

*Derived by multiplying the positive LR for the given marker by the negative LR of each of all other markers, except for short humerus. ARSA, aberrant right subclavian artery; NB, nasal bone.

Agathokleous, M. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013.

ecografía en segundo trimestre



Edad	Riesgo basal		Riesgo ajustado
20	1/1295		1/198
25	1/1147		1/175
30	1/759		1/116
31	1/658		1/101
32	1/559		1/86
33	1/464		1/71
34	1/378		1/58
35	1/302		1/47
36	1/238		1/37
37	1/185	x 6.58	1/29
38	1/142		1/22
39	1/108		1/17
40	1/82		1/13
41	1/62		1/10
42	1/46		1/8
43	1/35		1/6
44	1/26		1/5
45	1/19		1/4

Snijders RJ. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999

Agathokleous, M. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2013.

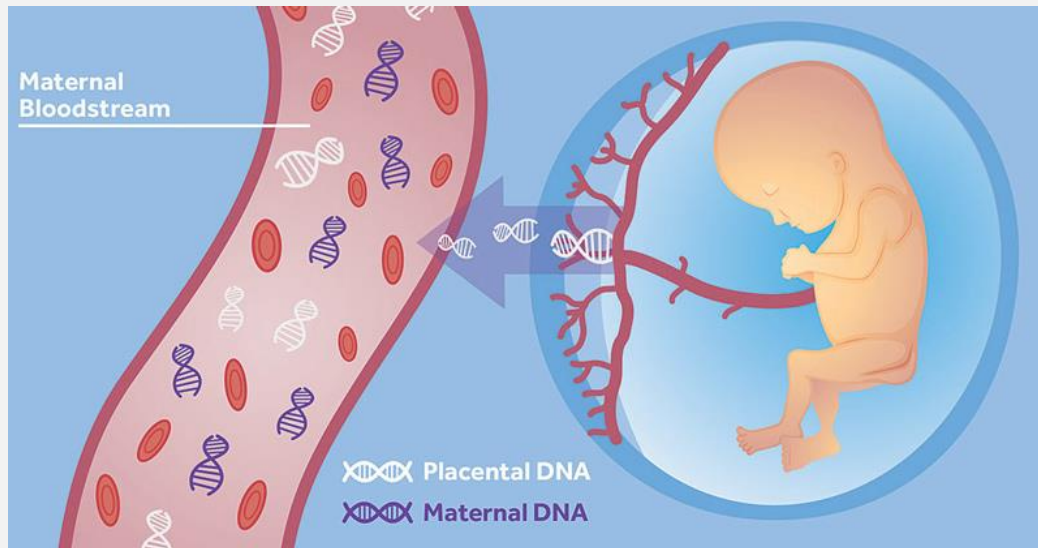
malformaciones



Table 42.1 Cardiac defects associated with chromosomal abnormality

	<i>Trisomy 21</i>	<i>Trisomy 18</i>	<i>Trisomy 13</i>	<i>45,X</i>
Atrioventricular septal defect	+++	+		
Ventricular septal defect	+++	+++	++	+
Atrial septal defect	++	++		
Patent ductus arteriosus		++	++	
Tetralogy of Fallot	++	+	+	
Double-outlet right ventricle	+	+		
Common arterial trunk			+	+
Transposition of the great arteries		No common chromosomal associations		
Interrupted aortic arch				
Coarctation of the aorta		+	+	+++
Hypoplastic left heart		+	+	+
Univentricular heart		+		
Pulmonary stenosis with intact ventricular septum		No common chromosomal associations		

ADN libre fetal en sangre materna



ANEUPLOIDÍA	SENSIBILIDAD	FALSOS (+)
T21	99.7%	0.04%
T18	97.9%	0.04%
T13	99.0%	0.04%
XO	95.8%	0,14%

Gil M, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2017

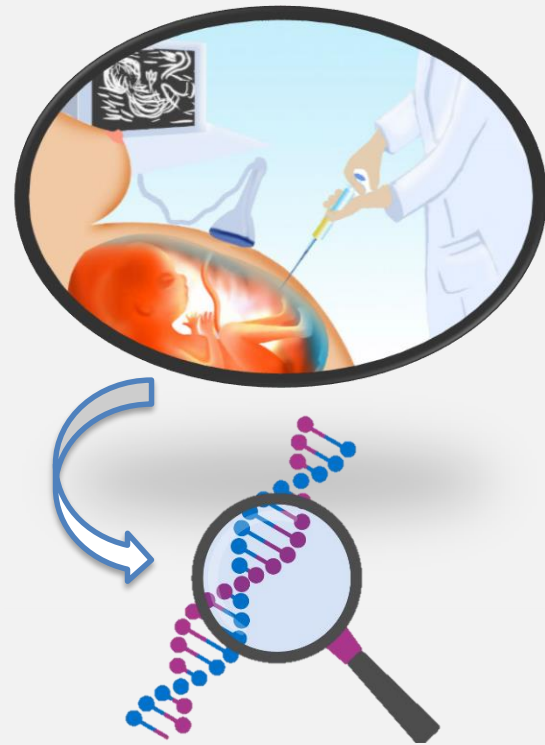
ADN libre fetal en sangre materna



Method of screening	Proportion of total population	Proportion of all cases of T21
Maternal age	5% / 20%	30% / 50%
Second trimester serum biochemistry	5%	50-70%
Age, NT, FHR, β -hCG, PAPP-A (combined)	3-5%	90%
Combined plus additional ultrasound markers	2.5%	95%
Cell free DNA in maternal blood	<0.1%	>99%

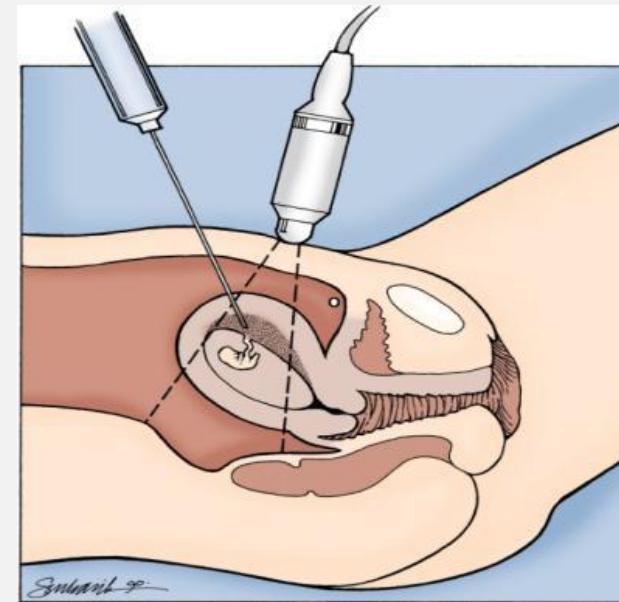
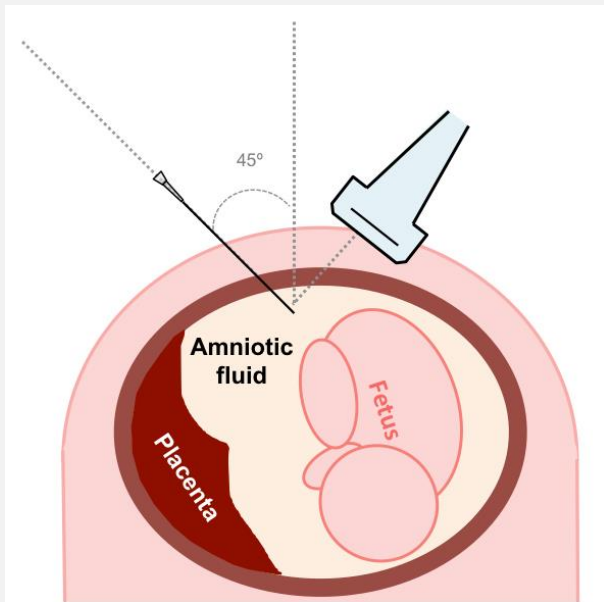
The Fetal Medicine Foundation. The 11-13 weeks scan. EN: www.fetalmedicine.com

HOJA DE RUTA: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL



- ¿De qué forma podemos obtener información genética en medicina fetal?
- ¿Cuándo realizar una prueba invasiva en medicina fetal?
- **¿Cuáles son las complicaciones de las pruebas invasivas en medicina fetal?**
- Luego de obtenida la muestra, ¿qué información genética obtenemos?
- Mensajes para llevar a casa

procedimientos invasivos



Ghi T. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016

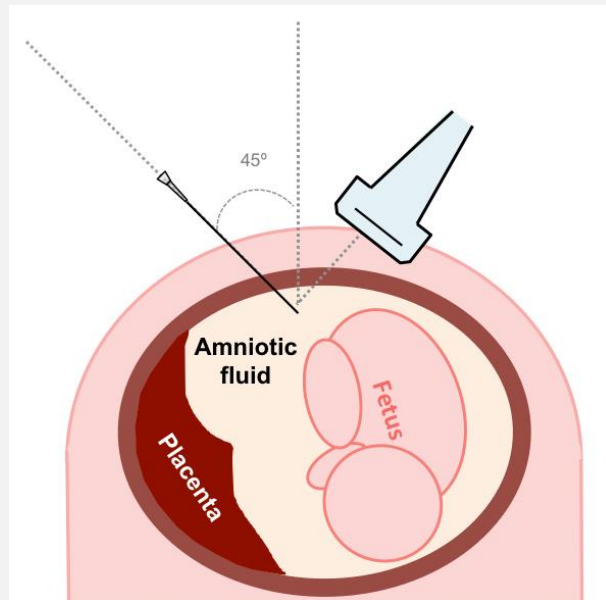
complicaciones no estrictamente biomédicas



- Precio
- Ansiedad mientras espera el resultado
- Los asociados a un resultado falso positivo
- Ausencia de opciones terapéuticas para problemas cromosómicos

Alfirevic Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis.
Cochrane Database Syst Rev. 2017

amniocentesis



- Falla de amniocultivo: 0,1 %
 - Reporte retrospectivo: falla de 9,7% si mayor 28 semanas
- Mosaisismo : 0,35%
 - Evitar paso transplacentario
 - Evitar >1 punción
 - Eliminar los primeros 2 mL
- RPM : 1-2%
 - Mejor pronóstico que espontánea

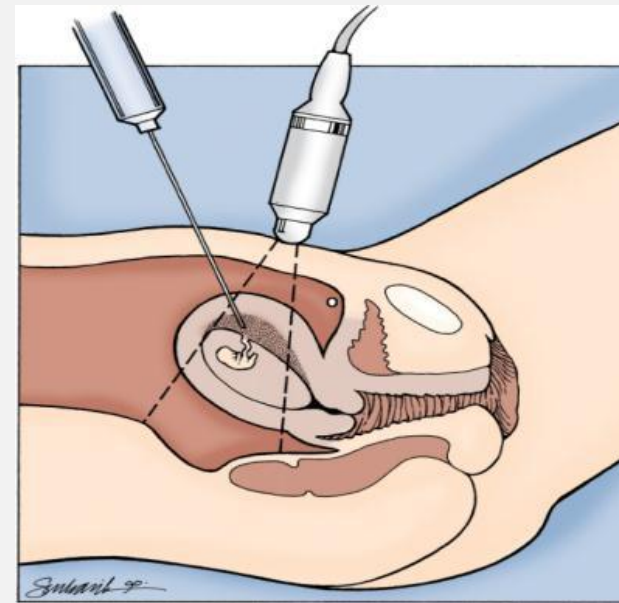
Ghi T. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016

O'Donoghue K. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. Prenat Diagn 2007

biopsia de vellosidades coriales



- Falla de obtención de muestra: 2.5–4.8%
- Falla cultivo citotrofoblasto: < 0.5%
- Mosaismo : 1%
- Sangrado vaginal: 10%
 - Mayor en abordaje transcervical
- Existe evidencia dispar de aumento de riesgo de preeclampsia (M-A sin diferencia estadísticamente significativa)



Ghi T. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016

Başaran A. Effect of chorionic villus sampling on the occurrence of preeclampsia and gestational hypertension: An updated systematic review and meta-analysis. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016

cordocentesis



- La sangre fetal raramente se requiere para diagnóstico prenatal
- “no se considera más una indicación ...”
- Sangrado desde el sitio de punción (20-30%)
- Bradicardia fetal (5-10%)
- Pérdida del embarazo ($\geq 1.3\%$)

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. Obstet Gynecol. 2016

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol. 2013

transfusiones intrauterinas



17 embarazos, 27 procedimientos



Complicaciones	% (n)
Trabajo de parto prematuro	7.4 (2)
Corioamnionitis	3.7 (1)
Muerte fetal	3.7 (1)
Total	14.8 (4)

Pinochet P. Transfusión intrauterina: tratamiento de anemia fetal severa en el Centro de Referencia Perinatal Oriente. 2019 (en publicación)

mejor momento para realizarlas



- No se debe realizar una amniocentesis antes de la semana 15-16
- No se debe realizar una BVC antes de la semana 10-11
- La cordocentesis se realiza desde las 16-20 semanas

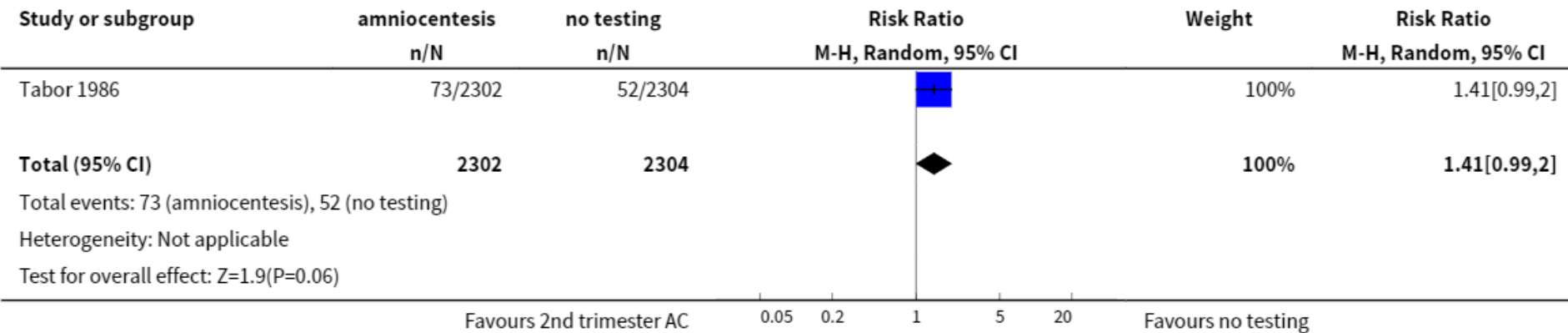
Nicolaides K. La ecografía de 11 a 13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2013

Wieacker P. The prenatal diagnosis of genetic diseases. Dtsch Arztebl Int 2010

seguridad del procedimiento



Analysis 1.1. Comparison 1 Second trimester amniocentesis (AC) versus control (no testing), Outcome 1 All known pregnancy loss (including termination of pregnancy).



↑ riesgo desde 2 a 3% (riesgo atribuible 1%)

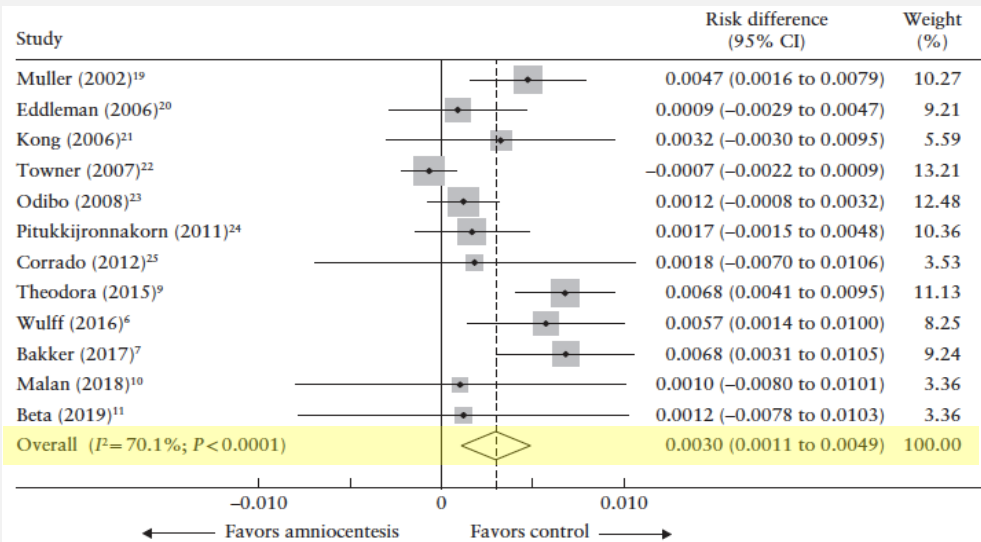
Alfirevic Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017

complicaciones

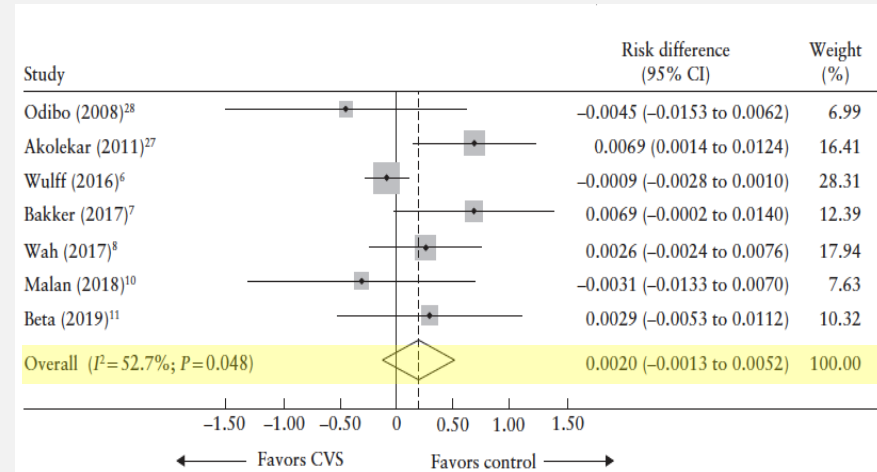


Amniocentesis

CVS



0.30% (significativo)
1 de cada 330



0.20% (no significativo)
1 de cada 500

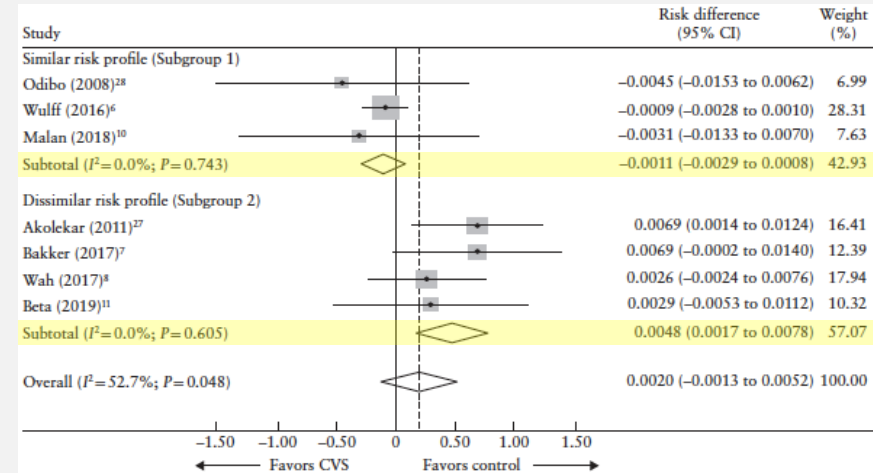
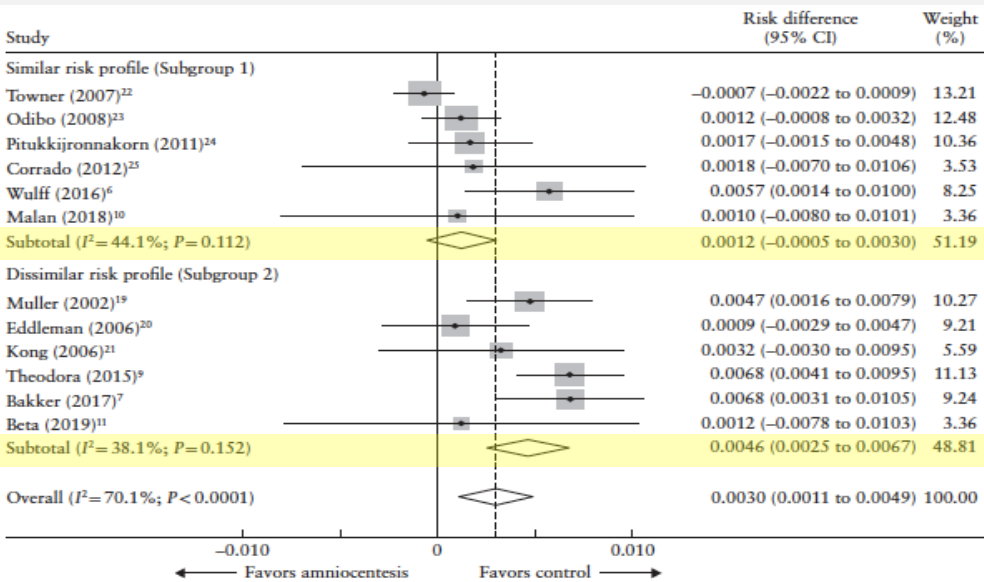
Salomon LJ. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis, Ultrasound Obstet Gynecol 2019

complicaciones



Amniocentesis

CVS



0.12% (no significativo)
1 de cada 830

-0.11% (no significativo)

Salomon LJ. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis, Ultrasound Obstet Gynecol 2019

comparación BVC vs Amnio



Summary of findings 3. Transabdominal chorionic villus sampling compared to second trimester amniocentesis for prenatal diagnosis

Chorionic villus sampling compared to second trimester amniocentesis for prenatal diagnosis

Patient or population: prenatal diagnosis

Setting: hospital in Denmark

Intervention: chorionic villus sampling

Comparison: second trimester amniocentesis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with second trimester amniocentesis	Risk with chorionic villus sampling				
All known pregnancy loss (including termination of pregnancy)	Study population		RR 0.90 (0.66 to 1.23)	2234 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,2}	
	70 per 1000	63 per 1000 (46 to 86)				
Spontaneous miscarriage	Study population		RR 0.77 (0.49 to 1.21)	2069 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,2}	
	39 per 1000	30 per 1000 (19 to 47)				

Alfirevic Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017

comparación BVC abdominal vs transcervical

Transcervical compared to transabdominal chorionic villus sampling for prenatal diagnosis

Patient or population: prenatal diagnosis

Setting: Denmark, Italy, United States

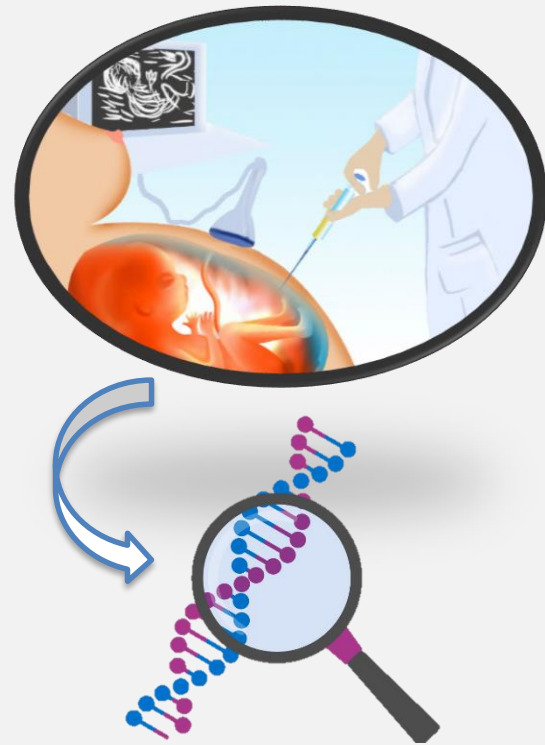
Intervention: transcervical chorionic villus sampling

Comparison: transabdominal chorionic villus sampling

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with transabdominal chorionic villus sampling	Risk with transcervical chorionic villus sampling				
All known pregnancy loss (including termination of pregnancy)	Study population		RR 1.16 (0.81 to 1.65)	7978 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{1,2,3}	
	74 per 1000	86 per 1000 (60 to 123)				
Spontaneous miscarriage	Study population		RR 1.68 (0.79 to 3.58)	3384 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{1,2,4}	
	45 per 1000	76 per 1000 (36 to 162)				
Sampling failure	Study population		RR 1.79 (1.13 to 2.82)	5231 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ⁴	
	11 per 1000	20 per 1000 (12 to 31)				
Laboratory failure	Study population		RR 2.23 (0.69 to 7.22)	1194 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,5}	
	7 per 1000	15 per 1000 (5 to 49)				

Alfirevic Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017

HOJA DE RUTA: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL



- ¿De qué forma podemos obtener información genética en medicina fetal?
- ¿Cuándo realizar una prueba invasiva en medicina fetal?
- ¿Cuáles son las complicaciones de las pruebas invasivas en medicina fetal?
- **Luego de obtenida la muestra, ¿qué información genética obtenemos?**
- Mensajes para llevar a casa

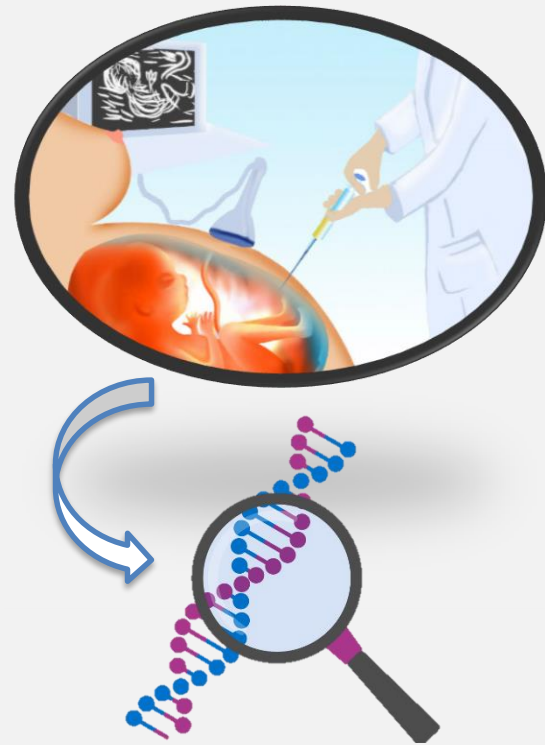
técnicas de estudio genético aplicables a la medicina fetal



Test	Tiempo para resultado	Condiciones detectadas	Precio (CLP)	Comentarios
Cariotipo convencional	7-14 días	Anomalías cromosómicas >5-10 Mb	\$304.126 - \$380.364	Método tradicional para el diagnóstico de anomalías cromosómicas
FISH - directo (interfase)	1-2 días	Evaluación rápida de aneuploidías mayores: (13,18,21,x e Y)	\$232.731 - \$278.565	Exactitud: Directo BVC < Cultivo BVC < Amnio "preinforme" del directo, debe validarse
FISH - cultivo (metafase)	7-14 días	Microdelecciones, duplicaciones	\$285.160	Puede utilizarse para anomalías específicas cuando se sospeche clínicamente
Microarray Cromosómico	Directo: 3-5 d Cultivo: 10-14 d Chile: 45 d	Variantes del n° de copias >50-200 kb	\$687.000 - \$769.500	"Interroga" a todo el genoma por variantes del número de copias . No detecta triploidias y reordenamientos balanceados. Ha demostrado utilidad en células no viables
Test molecular de ADN	3-14 días (rápidez: directo >cultivo)	Variantes 1 - 300 pb Mutaciones genéticas presentes en una familia o por sospecha basada en hallazgos	Displasia tanatofórica: \$75.309 Acondroplasia: \$162.090 22q11: \$84.800	En la práctica clínica suele pedirse como panel de enfermedad o familia sospechada (ej: panel de displasia esquelética)

Modificado de: American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. Obstet Gynecol. 2016

HOJA DE RUTA: PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL



- ¿De qué forma podemos obtener información genética en medicina fetal?
- ¿Cuándo realizar una prueba invasiva en medicina fetal?
- ¿Cuáles son las complicaciones de las pruebas invasivas en medicina fetal?
- Luego de obtenida la muestra, ¿qué información genética obtenemos?
- **Mensajes para llevar a casa**

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL:

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA



Las alteraciones cromosómicas son relativamente poco frecuentes pero cada vez más importantes tanto en la consejería perinatal como para, de acuerdo a la legalidad vigente y los deseos de la familia, poder optar a una interrupción voluntaria del embarazo

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA



Se desaconseja utilizar tamizaje basado solo en la historia y/o en los deseos maternos para planificar estudios invasivos.

Han demostrado utilidad:

- el tamizaje combinado de 1er trimestre (mientras más marcadores, se disminuye la tasa de falsos positivos)
- el ADN libre fetal en sangre materna, limitado al uso universal por su altísimo costo.

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA



Tanto la amniocentesis como la biopsia de vellosidades coriales son consideradas seguras en manos expertas, con tasa de pérdida reproductiva ~1:300-1:500 procedimientos.

Por lo anterior, cada vez se desaconseja más el uso de cordocentesis para estudio genético.



No existen diferencias estadísticamente significativas en la realización de biopsia de vellosidades coriales abdominal vs transcervical.

La recomendación actual es que se elija según preferencias del operador, la paciente y la localización placentaria.



Se debe tener en consideración la eficacia del procedimiento al momento de la consejería con la familia:

Pueden existir fallas en la obtención o procesamiento de la muestra en hasta ~5% en biopsia de vellosidades coriales y hasta ~0.5% en amniocentesis

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL: **MENSAJES PARA LLEVAR A CASA**



El cariotipo tradicional sigue siendo el estándar al momento de detección de grandes anomalías cromosómicas, como las trisomías.

Las pruebas como el FISH o QF – PCR pueden ser utilizadas ante la necesidad de rápida información.

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA



Deberíamos avanzar en medicina fetal hacia la utilización de *microarray* cromosómico ya que:

- aumenta en ~6 puntos porcentuales el diagnóstico genético en fetos estructuralmente anormales y
- permite estudio en células no viables.

Sin embargo, su costo aún es una barrera de acceso

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL: MENSAJES PARA LLEVAR A CASA



MENSAJES PARA LLEVAR A CASA



Debemos recordar que, independiente de nuestros deseos médicos de obtener información diagnóstica, al centro debemos poner siempre a la familia que está en esta compleja situación vital.

La calidad de la consejería es tanto o más importante que la técnica de obtención de la muestra o la seguridad que nos entrega el laboratorio donde se procesa.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN MEDICINA FETAL

Sergio López Leiva, Becado MMF
sergiolopezleiva@gmail.com



RED Obstétrica
Servicio de Salud Aconcagua