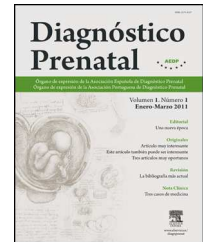




Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Diagnóstico prenatal en la provincia de Girona en el período 1999-2009[☆]

Mercè Alsius Suñer^{a,*}, Anna Soler Casas^b, Marc Saez Zafra^c,
Concepció Bach Vallmajor^d, M. Dolores Cabrero Olivan^a, Anna Borrell Molins^e,
Miquel Casas Tarrús^f, Ferran Perez Bueno^f y Rosa Núria Aleixandre Cerarols^g

^a Área de cribado prenatal de aneuploidías, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^b Secció de Citogenètica i Genètica Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^c Grup de Recerca en Estadística, Econometria i Salut (GRECS), Universitat de Girona, Girona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^d Asesora científica de SBP SOFT 2007 SL, Girona, España

^e Secció de Diagnòstic prenatal i embaràs d'alt risc, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^f Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^g Laboratori Clínic ICS Girona, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2013

Aceptado el 5 de junio de 2013

On-line el 30 de julio de 2013

Palabras clave:

Diagnóstico prenatal

Anomalías cromosómicas

Citogenética

Síndrome de Down

Cribado prenatal

R E S U M E N

Objetivo: El objetivo de este trabajo es dar una visión global del uso y evolución del diagnóstico citogenético prenatal en la provincia de Girona en el período 1999-2009 y relacionar el diagnóstico citogenético con el cribado prenatal de aneuploidías. A partir de los datos recogidos se obtuvieron diversos indicadores presentados básicamente en forma de gráficos y tablas descriptivas.

Resultados: Los resultados obtenidos indican lo siguiente: el uso del diagnóstico citogenético prenatal y posnatal aumentó a través del tiempo. El cribado prenatal de aneuploidías de procedencia pública en el período 1999-2009 mostró una tendencia creciente hasta el año 2005 y decreciente hasta el año 2009, cuando volvió a aumentar ligeramente. En pacientes del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany la detección de la trisomía 21 fue del 88,9% en el cribado del primer trimestre y del 45% en el del segundo trimestre. La tasa media de detección de los cariotipos prenatales anómalos fue del 1,4% sin una tendencia temporal clara.

Conclusiones: Las conclusiones principales son: - Se constata un aumento del uso del diagnóstico citogenético en el período 1999-2009. - La casuística de anomalías cromosómicas coincide con la bibliografía. - La sustitución del cribado del segundo trimestre por el del

[☆] No se recibió ningún apoyo ni beca para la realización del estudio ni la información fue presentada anteriormente en ningún congreso. La información de dicho artículo parte de la tesis doctoral presentada en la Universitat de Girona por parte de Mercè Alsius Suñer en setiembre del 2012 y de nombre *Estudi de les anomalies cromosòmiques detectades prenatalment i postnatalment i anàlisi de la contribució dels diferents mètodes de cribratge en la detecció de les anomalies prenatales*.

* Autor para corres.

Correo electrónico: malsius.girona.ics@gencat.cat (M. Alsius Suñer).

2173-4127/\$ – see front matter © 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diapre.2013.06.001>

primer trimestre ha supuesto un incremento importante en la detección de aneuploidías.
-La contribución de las pruebas de cribado prenatal es importante.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Prenatal diagnosis in the Girona area in the period 1999-2009

A B S T R A C T

Keywords:

Prenatal diagnosis
Chromosome disorders
Cytogenetics
Down's syndrome
Prenatal screening

Objective: The main goal of this research is to give a broad view of the use and evolution of prenatal cytogenetic diagnosis in Girona province between 1999 and 2009 and linking prenatal cytogenetic diagnosis with aneuploidy prenatal screening. The information collected allowed several indicators to be extracted, primarily presented as descriptive tables and charts.

Results: The results show as follows: The use of prenatal and postnatal cytogenetic diagnosis increased in the mentioned period. The evolution of demand for aneuploidy prenatal screening in public health services during 1999-2009 showed an upward trend until 2005. From then on, it varied following a downward path until 2009, when it had a slight increase. Among PASSIR Gironès-Pla de l'Estany patients, detection of trisomy 21 through first-trimester screening was 88.9%, and through second-trimester screening was 45%. The average detection rate of abnormal prenatal karyotyping was 1.4%, with no clear trend in the above mentioned period.

Conclusions: The main conclusions of this work are the following: - A rise in the use of cytogenetic diagnosis has been detected in Girona province between 1999 and 2009. - Case studies of chromosome abnormalities match the literature consulted. - Moving from second-trimester to first-trimester screening has meant a significant increase in aneuploidy detections. - Prenatal cytogenetic diagnosis is seen as an interdisciplinary field in which the extent of prenatal screening tests is crucial.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades con un componente genético suponen actualmente una cuarta parte de las muertes perinatales y muchas de ellas están asociadas a un retraso mental y/o físico. Es por este motivo que el estudio de los defectos congénitos supone una parte importante de la salud pública.

Las anomalías cromosómicas son una de las causas más importantes de los defectos congénitos¹ y la presencia de las mismas en el feto es uno de los motivos para elegir una interrupción voluntaria del embarazo según la normativa vigente. Las políticas sanitarias locales han condicionado la evolución del cribado prenatal de aneuploidías y del diagnóstico citogenético en su área correspondiente.

El objetivo básico de este trabajo es dar una visión global del uso y de la evolución del cribado y del diagnóstico citogenético prenatal en las comarcas de Girona en el período 1999-2009.

Material y métodos

El material recogido y los métodos usados en este trabajo son fruto de un extenso trabajo de campo que incluyó: el resultado de la tarea realizada en la implantación y la rutina diaria de la citogenética en el Laboratori Clínic del Institut Català de la Salut (ICS) en Girona ubicado en el Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, y la recogida de datos de la actividad citogenética de

los diferentes centros hospitalarios de la provincia, así como de datos demográficos y de resultados de cribado prenatal y de cariotipos prenatales de las gestantes con cromosomopatía fetal.

Material

El área poblacional de estudio fue la provincia de Girona; los centros consultados fueron el Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, el Hospital de Figueres, el Hospital de Palamós, el Hospital Sant Jaume d'Olot, el Hospital de Campdevàrol y el Hospital de Santa Caterina, y varios laboratorios clínicos y de citogenética de las provincias de Barcelona y de Girona básicamente.

Las pacientes incluidas en la estimación de la efectividad del cribado prenatal fueron las gestantes del Programa d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva del Gironès-Pla de l'Estany (PASSIR Gironès-Pla de l'Estany) con resultado del cribado prenatal.

En el estudio de las pacientes con cromosomopatía fetal detectadas a través de la asistencia en el Hospital Dr. Josep Trueta, el criterio de inclusión fue que la paciente fuera atendida en nuestro hospital en el período 1999-2009 y diagnosticada de una cromosomopatía fetal por diagnóstico citogenético fruto de una sospecha clínica o por atención médica de aborto o de interrupción legal del embarazo (ILE). La fórmula cromosómica debía ser anómala (fuera o no equilibrada). Fue un requisito que la paciente firmara el correspondiente consentimiento

Tabla 1 – Tasa de utilización del diagnóstico citogenético en líquido amniótico, vellosidad corial, tejido fetal y prenatal total

Tasa/Año	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Tasa LA (%)	12	14,4	15,6	18,6	16,4	15,7	17,08	15,83	16,29	13,79	15,3
Tasa VC (%)	1,64	1,92	1,80	1,73	2,46	1,89	2,23	2,01	2,25	2,06	3,64
Tasa TF (%)	0,11	0,14	0,17	0,34	0,76	0,85	0,94	0,88	0,95	0,60	1
Tasa DP (%)	13,8	16,4	17,6	20,7	19,6	18,4	20,3	18,7	19,5	16,5	19,8

Tasa LA: tasa de utilización en líquido amniótico; tasa VC: tasa de utilización en vellosidad corial; tasa TF: tasa de utilización en tejido fetal; tasa DP: tasa de utilización prenatal global.

En negrita, la tasa de utilización mínima y máxima por muestra en el período de estudio.

informado para procedimientos terapéuticos y/o diagnósticos de acuerdo con lo establecido con la Orden de la Generalitat de Catalunya publicada en el DOGC número 1.477, de 7 de agosto de 1991. El criterio de exclusión establecía tener una fórmula cromosómica normal (no anómala) o un heteromorfismo cromosómico, considerado como una variante no patológica de la normalidad.

Métodos

Consulta de datos

La consulta de datos se hizo previa demanda a las direcciones de los distintos servicios o centros atendiendo a un compromiso de anonimización, confidencialidad y seguridad de datos tal como indica la «Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal»².

Métodos estadísticos

Para el cálculo del número de casos necesarios para el análisis estadístico, a partir de una prevalencia esperada de trisomía 21 en ausencia de diagnóstico prenatal aproximada del 3 por mil (REDCB)³ y con un muestreo de 273 pacientes, el error muestral calculado fue menor del 2%.

Los datos recogidos se analizaron con el programa SPSS v.15.0. utilizando proporciones para las variables cualitativas; medias y desviaciones típicas para las variables continuas, y medianas y rango intercuartílico para las variables discretas. Se trabajó con un nivel de confianza del 95% y las diferencias se consideraron significativas cuando la p fue menor del 5%.

Resultados

Uso del diagnóstico prenatal: tasa de utilización, procedencia e indicaciones para el estudio del cariotipo

El número de cariotipos prenatales anuales aumentó desde 724 cariotipos en el año 1999 hasta 1.786 cariotipos en el año 2009 (14.824 determinaciones en total). Los centros con un mayor número de peticiones citogenéticas prenatales fueron la Clínica Girona (n=6.247), el Hospital Dr. Josep Trueta (n=2.509) y el Hospital de Figueres (n=1.684).

El cálculo de la tasa de utilización se hizo a partir del número anual de nacimientos y de cariotipos prenatales por tipo de muestra y totales determinados. El número anual de nacimientos se obtuvo a partir de los datos del Instituto de Estadística de Catalunya⁴. La tasa aumentó desde un 13,8% el año 1999 hasta un 20,7% el año 2002, y se mantuvo

Tabla 2 – Frecuencia absoluta y relativa de las indicaciones prenatales en líquido amniótico y vellosidad corial

Indicación/Número	Número	%
<i>Líquido amniótico</i>		
EMA	406	35,6
CribBQ+	351	30,8
An eco	98	8,6
Marc eco	24	2,1
TN aum	33	2,9
Angustia parental	76	6,7
Anomalías previas	45	3,9
Antecedentes familiares	50	4,4
Aborto espontáneo	0	0
Otras indicaciones	52	4,6
No informada	5	0,4
Total	1.140	100
<i>Vellosidad corial</i>		
EMA	41	32,8
CribBQ+	8	6,4
An eco	18	14,4
Marc eco	2	1,6
TN aum	14	11,2
Angustia parental	0	0
Anomalías previas	17	13,6
Antecedentes familiares	8	6,4
Aborto espontáneo	15	12
Otras	2	1,6
No informada	0	0
Total	125	100

EMA: edad materna avanzada; CribBQ+: cribado prenatal de aneuploidías positivo; An eco: anomalías ecográficas; Marc eco: marcadores ecográficos; TN aum: translucencia nucal aumentada. En negrita, las indicaciones más frecuentes.

alrededor de esta cifra con pocas oscilaciones. Por tipos de muestra, la tasa mayor fue para el líquido amniótico (LA), si bien la tasa en vellosidad corial (VC) aumentó súbitamente a partir del 2008, coincidiendo con la tendencia progresiva a realizar el diagnóstico prenatal en el primer trimestre de gestación como metodología más precoz. La tasa para el tejido fetal aumentó desde un 0,11% el 1999 hasta un 1% el 2009, llegando a multiplicarse por 10 a lo largo del período de estudio (tabla 1).

En el período de estudio se determinaron un total de 7.471 cariotipos de procedencia pública y 7.353 cariotipos de procedencia privada. El número total de cariotipos fue parecido y la evolución de la demanda aumentó de forma progresiva y paralela en ambas referencias.

Se analizaron los tipos de indicaciones de los cariotipos en LA y en VC determinados en el Hospital Dr. Josep Trueta para los cuales se disponía de dicha información. Para un número total de 1.140 cariotipos en LA las indicaciones más frecuentes fueron la «edad materna avanzada» (EMA), el «cribado prenatal positivo» (CribBQ+) y el conjunto «anomalía/s ecográfica/s+marcador/es ecográfico/s+translucencia nuchal aumentada» (An eco+Marc eco+TN aum) (tabla 2).

En relación con las diferentes indicaciones es necesario puntualizar lo siguiente:

- La indicación EMA incluye 67 casos de edades de 35 a 37 años, ambas incluidas. El resto se trata de casos con edades iguales o superiores a los 38 años.
- La indicación CribBQ+ incluye el cribado prenatal del primer y segundo trimestre de gestación.
- La indicación TN aum se diferenciaba de la de Marc eco aunque pertenecía a este último grupo, por el hecho de que es el marcador ecográfico más sugestivo de la trisomía 21 y, por lo tanto, tiene un peso específico propio y diferenciado de los otros marcadores ecográficos.

La evolución temporal de las indicaciones EMA y CribBQ+ indica lo siguiente (fig. 1a):

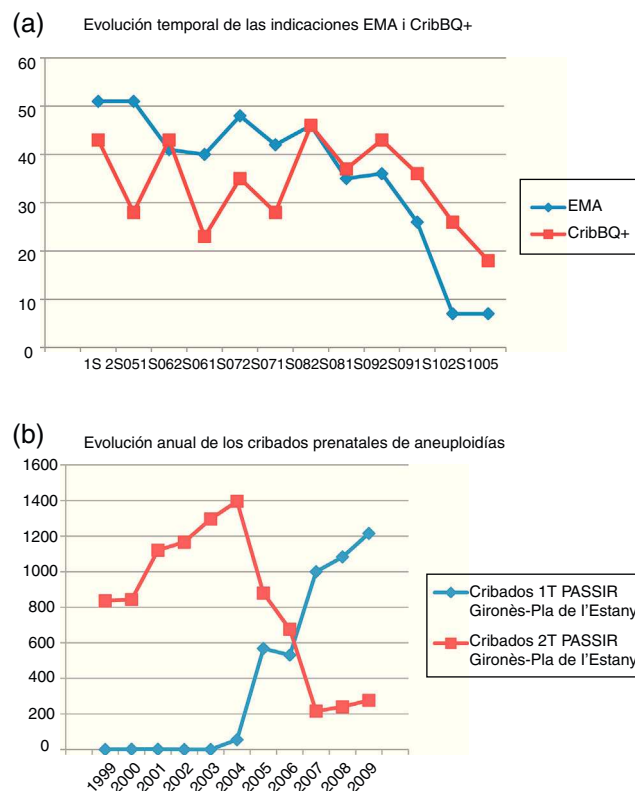


Figura 1 – (a) Evolución temporal por semestres de las indicaciones «Edad materna avanzada» vs. «Cribado prenatal positivo» y (b) Evolución anual del número de cribados prenatales de aneuploidías del 1.º y 2.º trimestre de gestación determinados a las pacientes del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany.

- La frecuencia de la EMA predomina con relación al CribBQ+ hasta el primer semestre del 2008, momento en que se igualan, y empiezan a invertirse el segundo semestre del mismo año.
- Ambas indicaciones, EMA y CribBQ+, disminuyeron considerablemente la frecuencia a partir del 2009, de forma paralela a la disminución de pruebas invasivas como consecuencia de la aplicación de la Instrucció 07/2008 del Servei Català de la Salut (SCS)⁵.

Para un número total de 125 cariotipos en VC las indicaciones más frecuentes fueron la EMA, el conjunto «An eco+Marc eco+TN aum» y «anomalías previas». En relación con las distintas indicaciones, las puntualizaciones son las mismas que para las muestras de LA a excepción de la indicación EMA, que incluye 6 casos de edades comprendidas entre los 35 y los 37 años, ambas incluidas. El resto se trata de casos con edades iguales o superiores a los 38 años (tabla 2).

Análisis del cribado prenatal de aneuploidías del primer y segundo trimestre de gestación en el Programa d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva del Gironès-Pla de l'Estany

Evolución de la demanda

La evolución de la demanda del cribado en el período 1999-2009 mostró una tendencia creciente hasta el 2004-2005 (1.451 determinaciones), y a partir de ese momento osciló de forma decreciente hasta el año 2009, momento en que se volvió a mantener en las cifras del 2004-2005. La evolución fue paralela a la calculada para la totalidad de la provincia. En el año 2004 se hizo rutinario el cribado del primer trimestre (Crib1T) a nivel asistencial en toda la provincia, que se estaba determinando de forma pionera y paralela y solo a nivel comparativo/experimental con el cribado del segundo trimestre (Crib2T) para las pacientes de nuestro hospital desde el año 1995 y hasta el 2004. El Crib1T desplazó al Crib2T a partir del año 2007 (fig. 1b).

Estimación de la efectividad del programa de cribado

Cribado del segundo trimestre. En el período 1999-2009 se hicieron 8.946 determinaciones del Crib2T.

La detección de la T21 fue del 45% para los 20 casos valorados en ambos cortes de riesgo de 1/270 y de 1/250. Los 11 casos no detectados tuvieron un riesgo entre 1/343 y 1/9.977. Para una mediana de edad materna de 29 años y un corte de riesgo de 1/270 la tasa de cribados positivos (TCP) osciló para diferentes períodos entre el 4,7 y el 10% (tabla 3).

La detección de la T18 fue del 50% para los 6 casos valorados, y la detección para el conjunto T18+T13 fue del 37,5% para los 8 casos valorados, en ambos cortes de riesgo de 1/270 y de 1/250. Los 3 casos de T18 no detectados tuvieron unos valores de riesgo de 1/629, de 1/12.535 y de 1/25.342. Los 2 casos no detectados de T13 tuvieron unos valores de riesgo de 1/3.641 y de 1/6.817. Para una mediana de edad materna de 29 años y un corte de riesgo de 1/270 la TCP para el conjunto de T18+T13 fue del 0,9% (tabla 3).

La detección para el total de aneuploidías fue del 37,8% para los 37 casos valorados. Se detectaron 2 casos de 45,X en que los fetos presentaban un higroma quístico y los múltiples de la mediana (MoM) de la β -hCG estaban aumenta-

Tabla 3 – Estimación de la efectividad del cribado prenatal del segundo y primer trimestres de gestación

Tipo de cribado	Segundo trimestre			Primer trimestre		
	T21	T18-T13	Aneuploidías	T21	T18+T13	Aneuploidías
Indicador/Anomalía cromosómica						
Detección (%)	45 (9/20)	37,5 (3/8)	37,8% (14/37)	88,9 (16/18)	90,9 (10/11)	73,7 (28/38)
Casos no detectados (%)	0,12 (11/8.946)	0,06 (5/8946)	-	0,03 (2/7.228)	0,014 (1/7.228)	-
TCP (%) corte 1/270	4,7-10	0,9 (80/8.946)	-	4,5-8%	1 (73/7.228)	-

T21: trisomía 21; T18: trisomía 18; T13: trisomía 13; TCP: tasa de cribados positivos.

dos con unos valores de 4,99 y de 1,65 respectivamente (tabla 3).

Cribado del primer trimestre. En el período 1999-2009 se hicieron 7.228 determinaciones del Crib1T.

La detección de la T21 fue del 88,9% para los 18 casos valorados en ambos cortes de riesgo de 1/270 y de 1/250. Un caso no detectado tenía un riesgo de 1/3.746 y una TN de 2,1 mm. Los valores de los MoM para la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) fueron disminuidos (de 0,75 y 0,67 respectivamente). A pesar del resultado de riesgo negativo, la presencia de un foco hiperecogénico cardíaco y la historia de anomalía previa de T21 en la pareja indicaron la determinación del cariotipo fetal. El otro caso no detectado tenía un riesgo límite de 1/276 y una TN de 2,3 mm, con unos MoM para la PAPP-A disminuidos de 0,66, y para la β -hCG aumentados de 4,33. Fue un aborto diferido. Para una mediana de edad materna de 30 años y para un corte de riesgo de 1/270 la TCP osciló en diferentes períodos entre el 4,5 y el 8% (tabla 3).

La detección de la agrupación T18+T13 fue del 90,9% de los 11 casos valorados en ambos cortes de riesgo de 1/270 y de 1/250. El único caso de T18 no detectado tenía un riesgo de 1/600 y una TN de 0,8 mm, con unos MoM para la PAPP-A disminuidos de 0,8, pero con unos MoM para la β -hCG aumentados de 2,2. Ante el hallazgo ecográfico de quistes de los plexos coroideos se hizo prueba invasiva. Para una mediana de edad materna de 30 años y para un corte de riesgo de 1/270 la TCP fue del 1% (tabla 3).

La detección para el total de aneuploidías fue del 37,7% de los 38 casos valorados. Dentro del grupo de aneuploidías sexuales se detectó un caso de 45,X, con higroma quístico (TN aumentada de 8 mm) y MoM de β -hCG disminuidos de 0,5 y un caso de 47,XXX con TN aumentada de 2,9 mm y edad materna de 43 años (tabla 3).

Anomalías cromosómicas

Anomalías registradas: tipos y cuantificación

Las anomalías numéricas fueron mayoritarias (81,4%) y las aneuploidías autosómicas predominaron respecto de las gonosómicas. El grupo aneuploidías autosómicas y gonosómicas incluía 2 dobles anomalías prenatales, un caso de 48,XXY,+21 y un caso de 48,XXY,+21. Las anomalías numéricas-estructurales incluían un solo caso de doble anomalía constituida por una trisomía 13 por translocación robertsoniana (13;14). Las anomalías estructurales fueron el segundo grupo más frecuente (13,8%) y la proporción de anomalías en equilibrio y en desequilibrio fue comparable. Los mosaicos fueron 9 (4,8%) y representaron el 4,8% de las anomalías, la mayoría gonosómicos.

Tasa de detección de anomalías cromosómicas fetales

El cálculo de la tasa de detección se hizo a partir del número anual de cariotipos anómalos hallados y de determinaciones de cariotipos. La media de la tasa de detección fue del 1,4%, sin mostrar una tendencia clara en el tiempo. En general, la tasa de anomalías fue mayor en muestras de VC (media del 2,2%) que en las de LA (media del 1,3%) (tabla 4).

La frecuencia de anomalías atendiendo al tipo de procedencia pública o privada de los cariotipos muestra que la referencia pública fue mayoritaria (frecuencia del 2,2 vs. el 0,3%).

Indicaciones para el estudio

Las indicaciones prenatales con mayores frecuencias fueron las «anomalía/s ecográfica/s» y el «Crib2T positivo». La indicación «Crib2T positivo» tuvo más peso que la de «Crib1T positivo» porque en el período 1999-2008 fue vigente la Instrucción 01/98 del SCS del año 1998⁶, que indicaba el cribado bioquímico del segundo trimestre de forma universal a todas las gestantes.

Tabla 4 – Tasa de detección del diagnóstico citogenético en líquido amniótico, vellosidad corial y prenatal total

Tasa/Año	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Media $\pm$ 1DE
LA (%)	1,74	2,17	1,86	1,22	0,96	1,29	1,22	1,05	1,10	1,01	0,88	1,3 $\pm$ 0,4
VC (%)	-	-	-	-	-	-	-	1,76	1,59	3,65	1,83	2,2 $\pm$ 1
DP (%)	1,66	2,21	1,84	1,41	0,94	1,17	1,03	1,14	1,22	1,43	1,34	1,4 $\pm$ 0,4

LA: líquido amniótico; VC: vellosidad corial; DP: diagnóstico prenatal; media $\pm$ 1DE: media $\pm$ una desviación estándar. En negrita, media de la tasa de detección según tipo de muestra en el período de estudio.

Tabla 5 – Seguimiento clínico de las trisomías sexuales prenatales en relación con varios indicadores

Caso/Indic	EM	Centro	FO	Sg diagn	Raza	Ind	Eco	Seguim	AP
Caso 1 47,XXY	38	H. Camp	1001	16	Cauc	EMA	No	ILE	No malf ext/int
Caso 2 47,XXY	42	H. Trueta	1001	17	Cauc	EMA	DCR	Nacim no af feno	-
Caso 3 47,XXY	42	H. Trueta	1011	18	Cauc	EMA	No	ILE	No malf ext/int
Caso 4 47,XXY	40	H. Trueta	3003	20	Cauc	EMA	No	ILE	No malf ext/int
Caso 5 47,XXY	40	H. Palamós	1001	18	Cauc	EMA	No	ILE	Hiperplasia células de Leydig
Caso 6 47,XXY	29	H. Trueta	0000	17	Cauc	Ang par	RCIU	Nacim af feno	-
Caso 7 47,XXY	33	Consulta privada	0000	-	Cauc	Ang par	No	ILE	No malf ext/int
Caso 8 47,XXY	33	H. Trueta	1001	16	Cauc	Ant fam T21	No	ILE	Agnesia renal derecha
Caso 9 47,XXY	35	H. Trueta	0000	21	Cauc	Marc eco	DCR	ILE	Agnesia cuerpo calloso DPR
Caso 10 47,XXX	40	H. Trueta	1001	13	Cauc	EMA	CIV	Nacim no af feno	-
Caso 11 47,XXX	33	H. Trueta	0010	17	Cauc	Ant fam T21	RCIU Oligo-hidramnio	Nacim no af feno	-
Caso 12 47,XXX	43	H. Trueta	0000	-	Cauc	EMA	No	Nacim no af feno	-

Indic: indicador; EM: edad materna; FO: fórmula obstétrica; Sg diagn: semanas de gestación en el momento del diagnóstico; Ind: indicación para prueba invasiva; Eco: hallazgo/s ecográficos; Seguim: seguimiento clínico; AP: resultado de la anatomía patológica fetal.

Relación con la edad materna

Para determinadas cromosomopatías se cuantificó la frecuencia según edad materna inferior y igual o superior a 35 años y presentaron conjuntamente diferencias estadísticamente significativas ($p=0,02$), y en concreto para la trisomía 13 y la monosomía X. La 45,X y las triploidías se mostraron como las únicas anomalías numéricas que predominan en madres de menos de 35 años respecto de las madres de edad avanzada.

Aneuploidías gonosómicas y seguimiento

La mayoría (64,7%) de aneuploidías gonosómicas acabó en ILE; el 14,7% fueron abortos espontáneos y en el 20,5% de los casos la gestación llegó a término con o sin afectación fenotípica.

Por grupos de anomalías, los seguimientos fueron los siguientes:

- Los 16 casos de 45,X fueron bien una ILE o bien abortos espontáneos. Todos los casos de ILE, a excepción de un

caso, presentaban anomalías ecográficas (higroma quístico, hidropesía o pliegue nuchal aumentado). El caso sin hallazgos ecográficos tenía un Crib2T+ para la T21 (con un valor de riesgo de 1/145) y el informe de anatomía patológica evidenció un riñón en herradura con hidronefrosis izquierda y una malposición de manos (flexión palmar de la mano izquierda y dedos en forma de garra en la mano derecha).

- Se detectaron 6 casos de mosaicos de 45,X (*mos45,X*): 4 casos acabaron en ILE, de los cuales 3 tenían anomalías ecográficas (2 casos de higroma quístico y un caso de testículos intraabdominales) y otro caso no tenía pero refería un 95% de células 45,X. Otros 2 casos nacieron sin afectación fenotípica y tenían una gran mayoría de células disómicas para el cromosoma X.
- De las 12 trisomías sexuales detectadas, 7 casos resultaron en ILE; de estos, 6 casos no presentaban hallazgos ecográficos fetales y solo un caso presentaba una dilatación de los cálizos renales (DCR). Curiosamente, de los 3 casos

de 47,XXX, 2 presentaban hallazgos ecográficos y la pareja decidió continuar con la gestación, que resultaron en neonatos sin afectación fenotípica aparente (tabla 5). El seguimiento clínico de las *trisomías sexuales* en el tiempo indica que, a pesar del escaso número de anomalías recogidas ($n=12$), hay una tendencia favorable a la continuación de las gestaciones a partir del año 2004. De los 5 casos de 47,XXY, uno llegó a nacer sin afectación fenotípica y el resto fueron interrupciones. El caso 47,YYY con afectación fenotípica fue detectado en LA de una gestante primípara de etnia caucásica con Crib2T negativo, con indicación de angustia parental y que tenía como marcador ecográfico único un retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) en el percentil 5. A los 12 años el niño presentaba solo una talla alta y dificultades de aprendizaje en la lectura (caso 6, tabla 5). Los 3 casos de *trisomía X* llegaron a término sin aparente afectación fenotípica.

Discusión

La tasa de utilización global del diagnóstico citogenético prenatal aumentó progresivamente en el tiempo y las causas principales fueron las siguientes (tabla 1):

- La Instrucció 01/98 del SCS⁶ generalizó el cribado prenatal de aneuploidías a una gran mayoría de gestantes, y fue un factor determinante del aumento del diagnóstico citogenético.
- Se triplicó el número de gestaciones de mujeres de 38 años o más en el período 1999-2009 en la provincia de Girona según datos del Instituto de Estadística de Catalunya⁷ (de 282 hasta 914 gestantes). La prueba invasiva estaría recomendada por lo tanto a todas estas gestantes por indicación de EMA según la instrucció 01/98 del SCS⁶.
- La población ha recibido en los últimos años más información sobre la posibilidad de prevenir defectos congénitos y, por lo tanto, el uso del diagnóstico prenatal ha ido en aumento.

Las indicaciones más frecuentes de los cariotipos en LA fueron la EMA, el CribBQ+ y el conjunto de «An eco+Marc eco+TN aum» (tabla 2). La evolución temporal de las 2 indicaciones mayoritarias indica que la EMA predominó respecto del CribBQ+ hasta el primer semestre del 2008, momento en que se igualaron, y se invirtieron el segundo semestre del mismo año. Este hecho es consecuencia de la aplicación de la Instrucció 07/2008^{5,8} que suprimió la EMA como indicación suficiente para prueba invasiva. Ambas indicaciones disminuyeron considerablemente a partir del 2009, de forma paralela a la disminución de pruebas invasivas, hecho que avala la especificidad diagnóstica del Crib1T (fig. 1a).

Con relación al cribado prenatal de aneuploidías, este trabajo no dispone de todos los resultados perinatales y de los cariotipos de las pérdidas gestacionales posdeterminación del cribado del período 1999-2009. Por este motivo se menciona la detección de aneuploidías y no la tasa de detección, y la TCP y de casos no detectados, en vez de las tasas de falsos positivos y de casos falsos negativos, respectivamente. Asimismo, a partir del 2005 el propio laboratorio clínico estableció un sistema

de seguimiento y cierre de los casos en colaboración con los servicios de obstetricia de los centros en los cuales se hacen las peticiones de cribado. Este seguimiento controla los casos falsos positivos y falsos negativos del cribado a través de la información de los cariotipos de los casos con cribado positivo y de los resultados neonatales respectivamente. Además, a partir del 2007 el laboratorio clínico determina el cariotipo fetal de forma sistemática a las pérdidas gestacionales, siempre que sea posible; solo en un período de unos 3 años se registraron 15 cromosomopatías de 22 muestras de abortos con rendimiento en el cultivo celular.

A través de una mayor detección de aneuploidías se constata una mayor sensibilidad del Crib1T en comparación al Crib2T, de acuerdo con lo descrito en la bibliografía⁹⁻¹²: el Crib1T muestra una detección del 88,9% en comparación con el Crib2T (45%), y la detección es siempre mayor para la T21 respecto de la T18 y la T13 (tabla 3). La TCP para la T21 fue variable en el tiempo para ambos tipos de cribado debido mayoritariamente a 2 razones:

- En el primer período 1999-2004 las ecografías las hicieron un reducido número de ecografistas en comparación con el período 2005-2009, hecho que pudo introducir un cierto grado de variabilidad en las medidas biométricas. En nuestro centro, para datar la edad gestacional para el cálculo del riesgo del Crib1T, se utilizó la fecha de la última regla corregida por ecografía en todo el período 1999-2009.
- Durante el período de estudio se utilizaron 2 metodologías analíticas diferentes con el mismo «programario» de cálculo, y este factor pudo aportar cierta diferencia sistemática entre ambos grupos de resultados.

Los estudios consultados muestran unos niveles de detección de patología cromosómica superiores a los de este trabajo¹³⁻²⁰, hecho que se puede atribuir a diferentes siguientes causas (tabla 4). Nuestra tasa de detección está probablemente sesgada por defecto porque se calculó en función de la patología detectada a nivel asistencial en el H. Dr. Josep Trueta, sea por determinación del cariotipo o porque se practicó una interrupción del embarazo. Este hospital fue hasta el 2009 el único centro de la provincia acreditado para la práctica de ILE atendiendo a la ley vigente y, por lo tanto, se recogió buena parte de la patología cromosómica de la provincia; aun así, hay un vacío de recogida de patología de casos que acabaron en aborto espontáneo. También, la disparidad de criterios de selección de la población de riesgo a quien ofrecer una prueba invasiva pudo aportar cierta variabilidad entre la tasa de nuestro estudio y la bibliografía consultada. Así, algunas tendencias consideran la edad materna avanzada a partir de los 34 años y otros a partir de los 38 años; la angustia parental es también una indicación que se valora más o menos según si el centro es de procedencia pública o privada. En todo caso, sí es comparable la mayor tasa de detección en VC respecto de la del LA entre nuestros datos (promedio de 2,2 vs. 1,3% respectivamente) y los de otros estudios, como el de Zhang et al. del 2010¹⁹.

La 45,X y las triploidías se mostraron como las únicas anomalías numéricas que predominan en madres de menos de 35 años respecto de las madres de edad avanzada. Estas patologías no tienen una relación directa con la edad materna

avanzada, por lo que no tendrían por qué predominar en gestantes añosas. Según Nicolaides, en una publicación de 1992 propone otras explicaciones posibles como que estas anomalías serían más frecuentes en gestaciones de mujeres jóvenes, o que la frecuencia sería parecida en gestaciones de todas las edades con la ventaja de que las gestantes jóvenes aguantarían anomalías de alta letalidad durante más tiempo (Nicolaides, 1992)²¹.

Se detecta una *tendencia decreciente de ILE de trisomías sexuales* a partir del 2004 en el período de estudio, a pesar de haber contabilizado solo 12 casos. Algunos estudios consultados muestran la misma tendencia en el tiempo^{22,23}. Este hecho se puede atribuir a la información dada a las parejas de forma conjunta por parte de obstetras y genetistas a partir del 2004, cuando se puso en marcha el Área de Genética en el Laboratori Clínic ICS Girona. Este consejo se regularizó en la creación en enero del 2010 de la «Consulta de Consejo Genético y Genética Clínica» en el Hospital Dr. Josep Trueta. También, los últimos años se han publicado estudios prospectivos de seguimiento de gestantes afectas y de los neonatos, mostrando los efectos fenotípicos leves de las trisomías y tetrasomías sexuales²⁴⁻²⁹.

Destaca también en nuestro estudio una aparente no coherencia entre la presencia o no de hallazgos ecográficos y el *seguimiento clínico de las trisomías sexuales* (tabla 5). Según nuestra experiencia, y como no hubo anomalías ecográficas mayores en ningún caso, probablemente el miedo a tener un hijo afecto de subfertilidad y desarrollo anormal de los caracteres sexuales decidió la ILE en la mayoría de las parejas con trisomía sexual fetal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

La Sra. Concepció Bach Vallmajor forma parte de la empresa SBP SOFT 2007 SL.

Agradecimientos

Laboratori Clínic ICS Girona, Servei d'Obstetrícia i Ginecologia (Hospital Dr. Josep Trueta), Servei d'Anatomia Patològica (Hospital Dr. Josep Trueta), Servei de Pediatria (Hospital

Dr. Josep Trueta), Servei d'Arxius (Hospital Dr. Josep Trueta), Servei d'Admissions (Hospital Dr. Josep Trueta), Servei de Biblioteca (Hospital Dr. Josep Trueta), hospitales, clínicas y laboratorios de la provincia de Girona, «Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut» (GRECS) (Universitat de Girona), Centro de Patología Celular (Barcelona) y «Secció de Citogenètica i Genètica Clínica» (Hospital Clínic de Barcelona).

BIBLIOGRAFÍA

- Gardner RJ, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosomes abnormalities and genetic counseling*. En: *Oxford Monographs on Medical Genetics*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE N° 298, de 14-12-1999, 43088-99.
- Registre de defectes congènits de la ciutat de Barcelona (REDCB 2008). Servei d'Informació Sanitària. Institut Municipal de Salut Pública. Agència de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona.
- Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Anuari estadístic de Catalunya. Població. Fluxos. Moviment natural. Naixements. Nascuts vius. Nascuts vius segons l'edat de la mare i sexe. Províncies. Generalitat de Catalunya [acceso May 2010]. Disponible en <http://www.idescat.cat/>
- Servei Català de la Salut. Instrucció 07/2008. Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya.
- Servei Català de la Salut. Instrucció 01/98. Implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya.
- Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Anuari estadístic de Catalunya. Parts segons l'edat i l'estat civil de la mare. Girona. Generalitat de Catalunya [acceso May 2010]. Disponible en <http://www.idescat.cat/>
- Departament de Salut. Protocol de diagnostic prenatal d'anomalies congènites fetals. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2008.
- Sabrià J, Borrell A, Florensa A, Vila E, Cabrero D, Bach C. Cribado prenatal de aneuploidías. Metodología y recomendaciones para la aplicación de las distintas estrategias. *Prog Diagn Trat Prenat*. 2004;16:83-96.
- Bach C, Torrent S, Cabrero D, Sabrià J. Cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre. Metodología y resultados. *Prog Obstet Ginecol*. 2004;47:5-19.
- Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn*. 2004;24:541-5.
- Fortuny A, Farre MT, Borrell A, Casals E, Mercade I, Seres A, et al. Cribado bioquímico-ecográfico de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de la gestación. *Prog Obstet Ginecol*. 2004;47:261-3.
- Simoni G, Fraccaro M, Arslanian A, Bacchetta M, Baccichetti C, Bignone FA, et al. Cytogenetic findings in 4952 prenatal diagnoses. An italian collaborative study. *Hum Genet*. 1982;60:63-8.
- Allanson JE, McGillivray BC, Hall JG, Shaw D, Kalousek DK. Cytogenetic findings in over 2000 amniocenteses. *Can Med Assoc J*. 1983;129:846-9.
- Benn PA, Egan JFX, Fang M, Smith-Bindman R. Changes in the utilization of prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:1255-60.

16. Jenn T, Min C, Feng L, Hui L, Min C, Esther H. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: Experience during 1995-2004. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45:39-41.
17. Han SH, An JW, Jeong GY, Yoon HR, Lee A, Yang YH, et al. Clinical and cytogenetic findings on 31615 mid-trimester amniocenteses. *Korean J Lab Med.* 2008;28:378-85.
18. Cerrillo M, Yerena MC, Gonzalez ME, Godoy H, Galicia J, Gutierrez A. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3081 casos. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77:175-84.
19. Zhang L, Zhang XH, Liang MY, Ren MH. Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:423-30.
20. Mademont-Soler I, Clusellas N, Morales C, Soler A, Sanchez A, and group of cytogenetics from Hospital Clínic de Barcelona. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: Analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157:156-60. Epub 2011 Apr 13.
21. Nicolaides KH, Snidgers RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet.* 1992;340:704-7.
22. Evans MI, Sobiecki MA, Krivchenia EL, Duquette DA, Drugan A, Hume Jr RF, et al. Parental decisions to terminate/continue following abnormal cytogenetic prenatal diagnosis: «What» is still more important than «When». *Am J Med Genet.* 1996;61:353-5.
23. Christian SM, Koehn D, Pillay R, MacDougall A, Wilson RD. Parental decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: A trend over time. *Prenat Diagn.* 2000;20:37-40.
24. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children; results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87:81-3.
25. Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tattaglia N, Graham Jr JM. Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY. *Am J Med Genet.* 2007;1198-203. Part A 143A.
26. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80:192-5.
27. Abramsky L, Hall S, Levitan J, Marteau TM. What parents are told after prenatal diagnosis of a sex chromosome abnormality: interview and questionnaire study, 322. *BMJ Publishing Group LTD;* 2001. p. 463.
28. Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H, EUROCAT working group. Sex chromosome trisomies in Europe: Prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:231-4.
29. Otter M. Triple X syndrome: A review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:265-71.