

# Modelo Predictivo del sexo fetal en embarazos gemelares mediante una aproximación con el test NACE

Miguel Milán<sup>1</sup>, Emilia Mateu<sup>1</sup>, David Blesa<sup>1</sup>, Mónica Clemente<sup>1</sup>, Carlos Simón<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

<sup>1</sup>Igenomix S.L, España. <sup>2</sup>IVI Valencia, España. <sup>3</sup>Fundación INCLIVA, Universidad de Valencia, España. <sup>4</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Valencia, España. <sup>5</sup>Universidad de Stanford CA, USA. <sup>6</sup>Baylor College, Tx, USA.

## INTRODUCCION:

Desde hace unos años se está aplicando la novedosa técnica de secuenciación masiva para la detección de aneuploidías mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna (NIPT). Existen diferentes plataformas de análisis en el mercado, con diferentes planteamientos analíticos, que conllevan ventajas e inconvenientes para cada una de ellas. En actualidad, es una realidad que aquellas plataformas que realizan la evaluación de aneuploidías en embarazos gemelares mediante NIPT no son capaces de informar de aneuploidías para los cromosomas sexuales, ni del sexo fetal, restringiendo la información del género de los bebés a la detección o no del cromosoma Y en sangre. El objetivo de este estudio es desarrollar un modelo de predicción del sexo de cada uno de los fetos en embarazos gemelares utilizando los datos obtenidos de la secuenciación para la determinación de aneuploidías.

## MATERIAL Y METODOS:

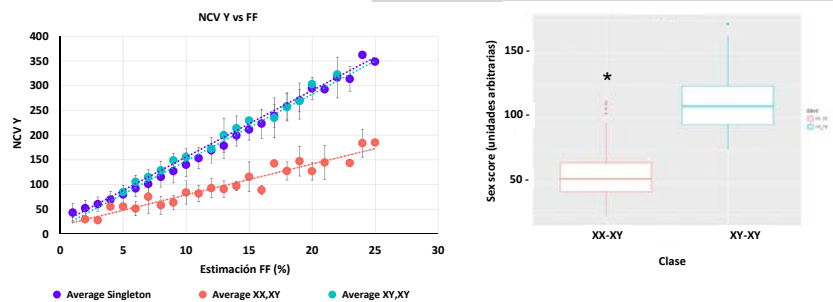
En este estudio se incluyen 232 muestras de embarazos gemelares que realizaron un NIPT (abril de 2015-agosto de 2017), y con conocimiento del sexo de los bebés al nacimiento. Todo el procedimiento de laboratorio, desde la extracción de sangre a la interpretación final de resultados fueron realizadas siguiendo estrictamente los protocolos proporcionados por el desarrollador de la plataforma tecnológica (Illumina Inc., San Diego, CA, USA). Los embarazos se clasificaron en tres grupos: embarazos de dos niñas (XX, XX; n=59), embarazos de dos niños (XY, XY; n=64) y embarazos de un niño y una niña (XY, XX; n=109). Para el análisis de los datos, se calculó un *sex-score* basado en los niveles normalizados del cromosoma Y para cada muestra individual, y referidos a un control interno con cantidades de cromosoma X e Y conocidas. El modelo de predicción se basó en un sistema de clasificación mediante regresión logística, en el que se obtuvo una probabilidad individual para un resultado discreto. Las muestras fueron divididas aleatoriamente para la realización del modelo de predicción (70% de las muestras), y para la validación del modelo (el restante 30%). La efectividad del test fue analizada mediante curvas ROC, especificidad y sensibilidad.

## CONCLUSIONES:

Con cierta frecuencia, tanto pacientes como médicos solicitan saber el sexo de los ambos fetos en embarazos gemelares. La complejidad del análisis de los cromosomas sexuales en un embarazo gemelar, junto a la poca/ninguna utilidad clínica para el cuidado prenatal, ha hecho que todas las plataformas tecnológicas hayan restringido esta información a la mera presencia o ausencia del cromosoma Y en sangre, quedando a criterio médico la interpretación y comunicación de los resultados a los pacientes. En este estudio se presenta, por primera vez, un modelo de predicción del sexo de los bebés en este tipo de embarazos, con una fiabilidad de clasificación global superior al 90%. Siempre entendiendo este tipo de resultado como el de un test de cribado, nunca diagnóstico, y con una clasificación del sexo fetal final siempre mediante estudio ecográfico adecuado en segundo trimestre de embarazo.

## RESULTADOS:

### Resultados descriptivos



**Gráfica izquierda:** Gestaciones únicas y gemelares de sexos XY-XY tienen patrones idénticos de distribución de cromosoma Y en sangre materna. Gestaciones gemelares XX-XY tienen un patrón compatible con un 50% de contenido de cromosoma Y. **Gráfica derecha:** box-plot de distribución del sex-score calculado en gestaciones XY-XY y XX-XY. \*p-valor=2,2x10<sup>-16</sup>.

### Modelo de predicción

#### Entrenamiento

77 casos XX-XY  
45 casos XY-XY

Precisión global: 0.92  
Area bajo la curva ROC: 0.96  
Especificidad: 0.84  
Sensibilidad: 0.95

	XX-XY (observado)	XY-XY (observado)
XX-XY (predicción)	73	7
XY-XY (predicción)	4	38

#### Prueba

32 casos XX-XY  
19 casos XY-XY

Precisión global: 0.90  
Area bajo la curva ROC: 0.98  
Especificidad: 0.84  
Sensibilidad: 0.94

	XX-XY (observado)	XY-XY (observado)
XX-XY (predicción)	30	3
XY-XY (predicción)	2	16

**Modelo de predicción con *sex-score*.** Con el presente modelo de predicción de sexo en embarazos gemelares, se han conseguido clasificar correctamente el 93% de los casos (216/232).