

# Added value of chromosomal microarray analysis over karyotyping in early pregnancy loss: systematic review and meta-analysis.

Pauta M, Grande M, Rodriguez-Revenga L, Kolomietz E, Borrell A

Reproducción 2018;33:38-40

## Valor del microarray citogenético sobre el cariotipo en la pérdida temprana del embarazo: revisión sistemática y metanálisis.

**Comentado por María Laura Igarzábal**

PREGNA, Medicina Reproductiva

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del embarazo, ya que se estima que alrededor del 10% al 20% de las gestaciones clínicamente reconocidas se pierden en forma espontánea, y un porcentaje aún mayor se interrumpe en la etapa preclínica. La frecuencia de este hecho y la falta de conocimiento inmediato de la causa de la pérdida, en la práctica diaria, afectan emocionalmente a las parejas involucradas.

Los estudios genéticos en material de aborto revelan que más del 50% de los mismos presentan alguna anomalía de cromosomas. Las anomalías más frecuentes son las trisomías autosómicas, la monosomía del X, y las poliploidías.

El cariotipo convencional (bandeo G) ha sido la técnica tradicionalmente utilizada para la identificación de las anomalías cromosómicas. El método clásico consiste en el cultivo celular de tejido trofoblástico o embrionario, seguido del bandeo de los cromosomas en metafase. Esta metodología tiene como limitación la necesidad de obtener tejido viable para cultivo, muchas veces subóptimo en muestras de material de aborto, con tasas de fracaso de 20 a 40%. Por otro lado, la presencia de contaminación con células maternas lleva a resultados falsos negativos en el 29 a 58% de los casos (no detectable en resultados 46, XX)

Existen técnicas moleculares de desarrollo más reciente, como el microarray, que podrían reemplazar al cariotipo convencional debido a su mayor resolución y a que no necesitan células en división para el diagnóstico. El microarray citogenético o cromosómico es una técnica molecular que permite detectar CNV (Variación en el Número de Copias), es decir microdeleciones y microduplicaciones, no

---

*Correspondencia:* María Laura Igarzábal  
*Correo electrónico:* mligarzabal@gmail.com

detectables con el microscopio óptico. Las CNVs son regiones del ADN generalmente superiores a 1 Kb (1.000 pares de bases) que están presentes en un número de copias anormal en comparación con genoma de referencia. Por lo tanto, el microarray permite diagnosticar todas las anomalías cromosómicas no mosaico no balanceadas que diagnostica el cariotipo de bandeado G con una tasa de detección de anomalías citogenéticas superior, mayor resolución y en menor tiempo. Un metanálisis previo a este estudio, demostró en abortos espontáneos, que el microarray detecta 13% más cantidad de anomalías citogenéticas que el cariotipo convencional.

En esta revisión sistemática y metanálisis, realizada por un grupo de investigadores del Hospital Clinic de Barcelona y del Hospital Mount Sinai de Toronto, se intentó demostrar el rédito diagnóstico del microarray por sobre el cariotipo convencional en muestras de abortos espontáneos, y la tasa de éxito en obtener un resultado. La revisión fue realizada buscando artículos de microarray en aborto espontáneo hasta la semana 20 de gestación, en el período comprendido entre enero del 2000 y marzo de 2017. De un total de 630 artículos, se incluyeron 23 de ellos en el análisis. En líneas generales, 10 estudios fueron realizados en primer trimestre, y 13 hasta la semana 20 de gestación. En 6 estudios el microarray fue realizado luego de un resultado de cariotipo convencional o QF-PCR normal, en 7 estudios microarray y cariotipo fueron realizados en forma concurrente, y en los 10 estudios restantes se utilizó el microarray como técnica única. Para determinar el incremento diagnóstico de microarray, sólo se consideraron como casos los abortos con cariotipo normal.

La tasa de éxito en obtener un resultado fue de 68% (920/1352) para el cariotipo convencional, vs 92% (12726/13835) para microarray. Se observaron anomalías cromosómicas en el 50% (3247/6472) (95% CI:49%-51%) de las muestras por cariotipo convencional. Las triploidías, no diagnosticadas por el mi-

croarray con técnica CGH, correspondieron a un 8% del total. El incremento en el rédito diagnóstico utilizando microarray fue del 2% (106/5520) (95% CI:1%-2%), con un rango entre 0 a 17%. Este incremento fue similar en 6 series que incluyeron parejas con aborto a repetición.

De las 106 CNVs patogénicas, las más frecuentes fueron la delección 22q11.2 (n=4) y la duplicación 10q26 (n=3), seguidas por delección 1p36.3, delección 7q11.2, duplicación 11p15.5, delección 22p13, y delección 3p26. El tamaño del total de CNVs osciló entre 100 kb y 11 Mb. Asimismo, se hallaron variantes de significado incierto (VUS) en el 2% (218/5520) (95% CI:1-4%) de los casos. En 5 estudios se utilizó micro con técnica de SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) que permitió diagnosticar disomía uniparental en 1,1% (58/5086) (95% CI:0.8-1.4%) de las muestras.

Esta revisión sistemática y metanálisis apoya el uso del microarray como técnica de elección para el estudio de causas genéticas en pérdidas espontáneas de embarazo hasta la semana 20 de gestación. El microarray ha demostrado ser un test superior al cariotipo convencional, principalmente, debido al incremento de 42% en la tasa de éxito en obtener un resultado (95% vs 67%), junto con un rédito diagnóstico extra de al menos 2% en muestras con cariotipo normal.

Si bien un metanálisis previo observó un incremento diagnóstico mayor del microarray por sobre el cariotipo en aborto espontáneo antes de las 20 semanas, de 13%, este porcentaje incluyó tanto CNVs patogénicas como VUS, correspondientes a sólo 9 series de casos.

La principal observación de la presente revisión es el hecho de que la utilización del microarray en muestras de material de aborto permite obtener un resultado citogenético en un porcentaje muy superior al que se logra aplicando cariotipo convencional. Este dato es importante ya que aumenta la posibilidad de diagnosticar anomalías citogenéticas, que

son la causa más frecuente de pérdida espontánea de embarazo antes de la semana 20, y por consiguiente un asesoramiento de riesgo más preciso.

El incremento diagnóstico de 2% por sobre la citogenética convencional, menor al 6% en fetos con malformaciones diagnosticadas por ecografía o 10% en niños con retraso madurativo, malformaciones múltiples o trastorno del espectro autista, apoya la idea de que la causa más frecuente de aborto espontáneo es el gru-

po de las anomalías de cromosomas: trisomías autosómicas, monosomía del X y triploidía.

Si bien, es probable que en un futuro no muy lejano el microarray reemplace al cariotipo convencional como estudio de primera línea para anomalías citogenéticas, en nuestro medio es, por el momento, una técnica con un costo elevado y restringido a pocos laboratorios especializados, lo que limita su introducción en la práctica clínica.



LA CONFIANZA Y PROFESIONALISMO ES EL VÍNCULO MÁS IMPORTANTE QUE LO UNE CON SU PACIENTE

## SEA PARTE DEL PROCESO

En SEREMAS ofrecemos a los profesionales médicos la posibilidad de utilizar nuestras instalaciones para realizar procedimientos completos de Reproducción Asistida y el seguimiento integral y multidisciplinario de los pacientes.

También contactándonos para la derivación de su paciente sin dejar de ser el médico de cabecera.

SEREMAS cuenta con profesionales altamente calificados en Medicina Reproductiva, Climaterio Masculino, Andrología, Ginecología, Urología y Endocrinología, con el respaldo de tecnología de última generación.

### FORMEMOS UN EQUIPO PARA SEGUIR DANDO VIDA

- FIV • ICSI • Ovodonación • Procedimientos con semen de banco • Biopsia embrionaria
- Vitricación de óvulos / Banco de óvulos • Criopreservación de espermatozoides
- Vitricación de embriones • Biopsia testicular / Punción de epidídimo
- Electroeyaculación • Inseminación intrauterina