



## SIMPOSIO: FERTILIDAD ASISTIDA EN MAYORES DE 38 AÑOS SYMPOSIUM: ASSISTED REPRODUCTION IN WOMEN OLDER THAN 38 YEARS

# ANEUPLOIDÍAS EN MUJERES DE EDAD AVANZADA, ¿CUÁL ES EL RIESGO REAL?

### Resumen

Durante los últimos años, y debido a mejores oportunidades laborales, educativas y mayor información sobre planeamiento familiar, se ha observado que la edad en la que las parejas deciden tener hijos ha aumentado considerablemente. En la actualidad la edad de la madre es el principal factor de riesgo conocido para embarazos con aneuploidías cromosómicas. Sin embargo, no existe una probabilidad exacta ni se conoce la causa principal de esto. Por este motivo, existe una necesidad de entender mejor los mecanismos que conllevan a este incremento en las aneuploidías en mujeres mayores. El objetivo de este artículo de revisión es examinar los datos recolectados hasta el momento y poder determinar la probabilidad más cercana a la realidad, así como también, revisar las posibles causas del efecto de la edad materna en el aumento de las aneuploidías cromosómicas. Con esto esperamos poder brindar mayor información a parejas que planean empezar una familia y/o a parejas que estén considerando iniciar ciclos de fertilización asistida y que se encuentren dentro del grupo considerado de edad materna avanzada (mayores de 35 años).

**Palabras clave:** Aneuploidías, mujer de edad avanzada, fertilización asistida.

FEDERICO JAVIER VALDEZ LEÓN<sup>1,2</sup>, SILVANA SESSAREGO TABJA<sup>1</sup>, KARINNA RUBIO PEÑA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BSc - Bachelor of Science

<sup>2</sup> CG(ASCP) - Technologist in Cytogenetics, American Society for Clinical Pathology

Institución: Genetic Solutions

Correspondencia:

Federico Javier Valdez León  
Calle Monterrosa 270, Oficina 1103, Surco  
Teléfono: 98170044

Correo electrónico:

Federico@genetic-solutions.com

Este material no ha sido presentado para publicarse en otro lugar, no presenta algún apoyo económico y cuenta con la autorización de la institución para su publicación.

*Rev Per Ginecol Obstet.* 2012; 58: 17-22

### Aneuploidies in older women, what are the actual risks?

### ABSTRACT

Over the last decades, there has been a clear tendency in couples planning to have children later in life. Better educational and career opportunities and broad availability of contraception have been some of the contributing factors in couples postponing the beginning of a family. Advanced maternal age (AMA) is currently considered the main risk factor for chromosome aneuploidies, but there is no exact number as to the probability of actually producing aneuploid embryos or a mayor reason for this to happen. The object of this review is to address the recent findings and to near down the probability of actually producing aneuploid embryos in AMA women. Also we will try to elucidate the actual reason as to why this is happening and how it

is related to the age of the mother. We hope these findings will help couples that are thinking about starting a family and couples that are starting or thinking about IVF treatment.

**Key words:** Aneuploidies, older women, assisted reproduction.

### INTRODUCCIÓN

Las aneuploidías son anomalías cromosómicas en las cuales existe un desbalance en el número de copias de los cromosomas presentes en una célula y estas representan las anomalías cromosómicas más comunes en humanos. Este tipo de

anomalías generan problemas de desarrollo en los embarazos que llegan a término, causando enfermedades como el síndrome de Down y el síndrome de Turner, entre otros. Sin embargo, la mayoría de concepciones que presentan estos desbalances numéricos en los cromosomas se pierde en etapas tempranas del desarrollo embrionario. Por tanto, las aneuploidías son consideradas la causa genética más común de abortos espontáneos<sup>(1,2)</sup>.



Las aneuploidías se originan por errores en los procesos de segregación cromosómica que se llevan a cabo durante la generación de gametos, siendo la más conocida la no disyunción<sup>(3)</sup>. La edad materna avanzada es uno de los factores de riesgo más importantes y más antiguamente conocidos para la presencia de estos desórdenes genéticos<sup>(1,2,4)</sup>.

Hace casi 80 años, incluso cuando aún no se conocía que el síndrome de Down era causado por la trisomía del cromosoma 21, se demostró que este síndrome era más común en niños nacidos de madres de edad avanzada<sup>(1,2,4)</sup>. En la actualidad se conoce diversas posibles fallas en los mecanismos de segregación que podrían dar origen a una no disyunción; sin embargo, aún queda por conocer exactamente cómo es que la edad materna podría afectar estos mecanismos.

Hoy en día, la mayoría de mujeres busca cumplir ciertas metas profesionales, económicas y personales antes de empezar una familia<sup>(5)</sup>. Por esta razón, y a pesar de conocerse que el potencial reproductivo de las mujeres disminuye con la edad, en las últimas décadas se ha hecho muy común que las mujeres busquen quedar embarazadas a una edad reproductiva avanzada, teniendo que recurrir en muchos casos a tratamientos de fertilidad y técnicas de reproducción asistida.

En el presente artículo de revisión buscaremos resumir los diversos datos estadísticos que demuestran la relación entre la edad materna avanzada y la presencia de aneuploidías, además de presentar las teorías más aceptadas sobre cómo es que esta afectaría los mecanismos de segregación cromosómica para dar origen a estos desbalances genéticos.

## DATOS Y ESTADÍSTICA

Durante años, se han realizado muchas investigaciones en distintos estadios del embarazo para poder determinar el efecto de la edad materna avanzada (AMA: *advanced maternal age*) en la generación de aneuploidías. En estos estudios podemos encontrar investigaciones en ovocitos no fertilizados<sup>(6,7)</sup>, en vellosidades coriónicas<sup>(8)</sup>, en amniocentesis<sup>(8,9)</sup>, en abortos espontáneos<sup>(10)</sup> y no ha sido hasta recientemente que avances en la tecnología han sido capaces de permitir el estudio de los efectos de la edad materna en embriones<sup>(2,11,12)</sup>

También existe una amplia gama de estudios que describen las incidencias de aneuploidías en recién nacidos. Sin embargo, para poder estimar un riesgo real tenemos que tomar en cuenta aquellos estadios más cercanos al momento de la fecundación y no al momento del nacimiento, ya que muchos de los embarazos con aneuploidías serán abortados o detenidos antes de llegar a término.

Para poder entender mejor la relación edad materna-aneuploidías, vamos a revisar uno por uno los diferentes resultados encontrados en los diferentes estadios.

Los primeros estudios<sup>(6,7)</sup> describen las tasas de aneuploidías en ovocitos que no tuvieron una fertilización exitosa y que fueron cultivados para lograr metafases. Benzacken<sup>(6)</sup> utiliza el cromosoma 21 y el cromosoma X como principales indicadores de alteraciones cromosómicas y separa a las pacientes en 4 distintos grupos dependiendo de su edad. En este estudio se encontró que el número de anomalías que involucran al cromosoma 21

se incrementan a manera que aumenta la edad de la madre. De esta manera, describe que en el grupo 1 (edad materna de 25 a 30 años) 8,1% presenta anomalías con el cromosoma 21, en el grupo 2 (edad materna de 31 a 35 años) 11,9% muestra anomalías en el cromosoma 21, en el grupo 3 (edad materna de 36 a 40 años) 17,6% presenta anomalías con el cromosoma 21 y, finalmente, en el grupo 4 (edad materna más de 40 años) 25% tiene anomalías en el cromosoma 21. Si bien este estudio carece de la evaluación del resto de cromosomas, muestra una clara relación en lo que refiere a la edad materna y a la generación de aneuploidías. Roberts<sup>(7)</sup>, en cambio, no encontró mayor diferencia en las tasas de aneuploidías en ovocitos no fertilizados en relación a la edad materna, pero sí encontró una gran diferencia en la tasa de diploidía. Lamentablemente, las técnicas utilizadas para estos estudios -como el cultivo y la preparación de metafases, así como el número de pacientes evaluados- no permiten tener resultados completamente satisfactorios. La mayoría de investigaciones<sup>(13-15)</sup> concuerdan en que existe una relación directamente proporcional entre la edad materna y la tasa de anomalías cromosómicas en ovocitos.

El estudio de vellosidades coriónicas ha sido de gran ayuda para aquellas madres en riesgo de presentar embarazos con enfermedades genéticas. También ha contribuido a la evaluación de la tasa de anomalías cromosómicas<sup>(8,16,17)</sup>, ya que hasta hace algunos años era la única prueba que podía evaluar las primeras 10 semanas del desarrollo del feto.

No es hasta años después, y con el uso de la genética



preimplantacional y de técnicas como los SNP microarrays, que se hace posible evaluar los 24 cromosomas a niveles embrionarios. Hook y col. <sup>(8)</sup> en un estudio internacional evaluaron 4 481 embriones y fetos cuya única indicación para el examen era la edad materna. El estudio solo evaluó los datos de madres en el rango de edad de 35 a 49, debido al bajo número de pacientes menores de 35 años. En este estudio se separó a las pacientes en intervalos de un año y se distinguió las aneuploidías en 47,+21 y en no-47,+21. Se encontró una relación directamente proporcional entre la edad materna y las aneuploidías cromosómicas. También se detectó que la tasa de anomalías en muestras de vellosidades coriónicas era mayor a las encontradas en estudios de amniocentesis, lo que indicaría que muchas de estas anomalías son abortadas antes de poder ser detectadas mediante el estudio de amniocentesis.

Por esta razón, es muy importante poder evaluar las tasas de aneuploidías en distintos estadios, ya que debido a un proceso de 'selección natural', las anomalías cromosómicas producen la detención del embarazo y los abortos espontáneos, generando diferencias en las tasas de aneuploidías en los diferentes estadios.

Los estudios de amniocentesis, así como los de vellosidades coriónicas, han sido de gran ayuda para poder determinar las tasas de aneuploidías en pacientes con edad materna avanzada. Hook y col. <sup>(8)</sup> realizaron un estudio estadístico en el cual utilizaron publicaciones de diferentes hospitales y determinaron que para distintos grupos de edad materna había distintas tasas de aneuploidías cromosómicas. Ellos

separaron las aneuploidías en 47,+21, 47,+18, 47,+13, XXX y XXY. Así mismo, separaron en intervalos de un año los diferentes grupos de edades. En sus resultados informaron que, para el grupo de 35 años había una incidencia de 7,8 a 8,0 casos con aneuploidías por cada 1 000 pacientes; en el grupo de 38 años, 15,4 a 15,2 casos por cada 1 000 pacientes; en el de 41 años había una incidencia de 31,9 a 29,9 por cada 1 000 pacientes, y así sucesivamente.

Estos resultados demuestran que, en muestras de amniocentesis también existe una evidente relación entre la edad materna y las aneuploidías.

En estudios de productos de abortos también encontramos cifras parecidas. Kroon y col. <sup>(10)</sup> analizaron muestras de productos de abortos en el primer trimestre, en búsqueda de aneuploidías. Se analizó un total de 448 casos, de los cuales solo se obtuvo resultados de 352, debido a fallas en el proceso de cultivo y/o por falta de información de las pacientes. De todos los casos, se encontró que 40,6% fue causado por aneuploidías, siendo 45,7% de pacientes de edad materna avanzada y 34,8% de pacientes menores de 35 años, lo que indica que hay una diferencia de 10,9% entre ambos grupos. Se confirmó una vez más que la edad materna es un factor de riesgo en la generación de aneuploidías cromosómicas.

Recién hace algunos años podemos evaluar los embriones en etapa de clivaje con técnicas moleculares, así como también determinar el riesgo de aneuploidías. Además, también es posible determinar en cuál de los padres se originó el problema y si el problema fue en meiosis I, meiosis II o en mitosis. Esta información es ac-

cesible gracias a técnicas como el FISH y los SNP microarrays.

Munne S y col. <sup>(11)</sup> realizaron un estudio en más de 6 000 embriones, los cuales fueron analizados por medio de FISH en dos tandas consecutivas para los cromosomas 13, 16, 18, 21, 22 y X, Y, 15, 17. En este estudio se encontró una vez más una clara relación entre la edad materna y el porcentaje de embriones con aneuploidías cromosómicas. Se observó que, en pacientes menores de 35 años el 40% de los embriones era normal, en el grupo de 35 a 37,9 años, 37% era normal, en el de 38 a 40,9, 28% era normal, y en el grupo de las mayores de 40 años solo 20% era normal.

Solo el desarrollo de un algoritmo avanzado y la combinación de este con la técnica molecular de SNP microarrays ha permitido recientemente determinar exactamente en qué momento se generan estos errores cromosómicos y finalmente darnos las cifras más cercanas a la realidad. Rabinowitz y col. <sup>(12)</sup> analizaron 274 blastómeras utilizando la técnica SNP microarrays con 'soporte de padres', la cual puede determinar el origen de cada cromosoma en los embriones. En este estudio se encontró que hay una gran diferencia en el número de embriones normales entre mujeres menores de 36 años (34,3%) y mujeres mayores de 36 años (23,8%). También, se identificó que 15,3% de todas las blastómeras presentaba alteraciones segmentales (deleciones/duplicaciones), pero que no estaban relacionadas a la edad de la madre. Lo más interesante de este estudio fue que se pudo determinar qué porcentaje de las aneuploidías eran heredadas y de qué padre. Se encontró que 31,4% de las aneuploidías se originaba úni-



camente en la madre, y que estas se incrementaban significativamente con la edad, siendo 21,6% en mujeres menores de 36 años y 37,2% en mujeres mayores de 36 años. En contraste, únicamente 6,2% de las aneuploidías se originaba en el padre. Si tomamos en cuenta aneuploidías heredadas de padre y madre encontramos que 63,5% de los embriones contiene por lo menos una aneuploidía de herencia materna y que 38,3% de los embriones tiene por lo menos una anomalía de herencia paterna.

Con esta técnica también se pudo determinar en qué momento ocurrió el error, durante la meiosis I, meiosis II o la mitosis. Lo que se halló es que existe un incremento de 10,8% a 25,6% en los casos de aneuploidías generadas durante meiosis I con relación a la edad materna. Sin embargo, la tasa de aneuploidías causadas por mitosis se mantuvo igual entre los dos grupos de edad materna, 25,9% contra 25,0%.

Un dato muy importante que se obtuvo fue que la tasa total de aneuploidías se elevó con respecto a la edad materna. Pero, si separamos los datos, observamos que solo las trisomías fueron elevadas y no las monosomías, trisomías paternas e incluso trisomías generadas en mitosis. Otro aporte importante de esta investigación es que no se encontró aneuploidías causadas por meiosis de origen paterno, lo que sugiere que las tasas de aneuploidías en espermatozoides son muy bajas en comparación a las presentes en ovocitos. Finalmente, se llegó a la conclusión que la edad materna aumenta la generación de aneuploidías en embriones, pero que está limitada a aquellas generadas en meiosis y a la ganancia de cromosomas, y que solo aportan un porcentaje

y no el total de las aneuploidías observadas en los embriones.

## LAS POSIBLES CAUSAS

Muchos estudios recientes han intentado explicar la relación entre la edad materna y la generación de las aneuploidías<sup>(1,2,12,18)</sup>. Sin embargo, aún no se llega a un consenso en la causa real. A continuación presentamos varias teorías que explican una serie de eventos que predisponen a que las anomalías se presenten.

Para poder entender mejor el efecto de la edad materna en la generación de aneuploidías es preciso tomar en cuenta el proceso por el cual pasan los ovocitos antes de la ovulación y previa fertilización. En las mujeres, la meiosis comienza durante su desarrollo fetal y se detiene hasta el momento previo a la ovulación años después. El largo tiempo entre la detención de la meiosis y la ovulación es el que permitiría que la edad materna afecte los mecanismos celulares y así posiblemente se generen las aneuploidías<sup>(1)</sup>.

El efecto de la recombinación cromosómica en la generación de aneuploidías en humanos no es del todo comprendido, pero estudios<sup>(1,2,12,18)</sup> han reportado que en cromosomas trisómicos originados en meiosis materna I, los eventos de recombinación son muy pocos o se encuentran muy próximos a los centrómeros o telómeros, en comparación a cromosomas normales. También, informan que en experimentos con ratones genéticamente modificados para generar menos eventos de recombinación (deficientes en el complejo SYCP3) se ha observado una elevada incidencia de aneuploidías<sup>(1)</sup>. La combinación de estas investigaciones sugiere que una disminución

en el número de eventos de recombinación o errores en la posición de los intercambios aumentarían la incidencia de aneuploidías en mujeres de edad materna avanzada.

Otra de las hipótesis propuestas recientemente es que las aneuploidías en mujeres de edad avanzada son causadas por un deterioro en la cohesión de las cromátides hermanas en el proceso de recombinación, ya sea en los brazos de los cromosomas o en los centrómeros. Durante el ciclo celular, la cohesión de las cromátides se da por la proteína SCC1, la cual es generada durante la fase S del ciclo celular. En experimentos con proteínas marcadas con fluorocromos se determinó que la cohesión es establecida durante la fase S del ciclo celular y que esta se mantiene hasta la anafase, lo que quiere decir que las cromátides permanecen unidas por periodos prolongados de tiempo de hasta 50 años<sup>(1)</sup>. Se ha observado que conforme la edad de la madre avanza, estas cohesiones disminuyen, causando el deslizamiento del quiasma (sitio de unión entre cromátides) o incluso la separación prematura de las cromátides<sup>(1-3)</sup>.

## CONCLUSIONES

En estudios realizados en distintas etapas en ovocitos, en vellosidades coriónicas, en líquido amniótico, en productos de abortos y en recién nacidos, hemos podido observar que muchas investigaciones concuerdan en que la edad de la madre tiene una relación directa con la de generación de aneuploidías cromosómicas.

Lamentablemente, estos estudios no determinan exactamente cuál es el riesgo real de aneuploidías, porque muchas de ellas son eliminadas sin ser



percibidas y antes de poder ser evaluadas; por lo que el 'valor' o la 'incidencia' real de aneuploidías tiende a ser desestimado. Con el desarrollo de técnicas -como el PGS por medio de FISH- pudimos recolectar datos muchos más cercanos a las tasas reales de aneuploidías y su relación con la edad materna. Sin embargo, estas técnicas no pueden brindarnos información sobre la procedencia de los cromosomas, ni en qué etapa del desarrollo fueron generadas las aneuploidías. Solo recientemente, con el uso de SNP microarrays con soporte de padres, podemos determinar exactamente la tasa de aneuploidías en embriones y su relación con la edad materna.

Finalmente, podemos concluir que la tasa de trisomías es afectada por el incremento de la edad de la madre y que este es el causante del incremento en las tasas de aneuploidías observadas en el resto de estudios. Sin embargo, no se encontró una relación entre la edad de la madre y las monosomías, aneuploidías mitóticas o las anomalías cromosómicas segmentales. Los datos recolectados en esta investigación apoyan la noción de que la edad materna y las aneuploidías tienen una relación directamente proporcional, pero que esta relación es causada por un incremento en las trisomías y no en las aneuploidías en general.

Las causas de esto, si bien aún no del todo claras, apuntan a que este aumento en la tasa de trisomías causado por la edad materna proviene de eventos previos o de meiosis I. Eventos como la falta de recombinación o la recombinación en lugares muy distales o proximales, o carencias en la estabilidad del quiasma intervienen en que el ovocito sufra eventos de no-disyunción que

finalmente conllevan a la formación de aneuploidías.

A pesar de todo lo propuesto en estos estudios, no le podemos asignar una sola causa al incremento en las trisomías en mujeres de edad materna avanzada. Todavía existen muchas posibles causas por investigar, como defectos en el sinaptoema, el mantenimiento de los telómeros e incluso la acetilación de las histonas; por tanto, debemos considerar muchas posibles causas para este fenómeno, en lugar de una sola.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiang T, Schultz RM, Lampson MA. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod.* 2012;86(1):1-7.
- Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(6):703-8.
- Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet.* 2001;2(4):280-91.
- Penrose L. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet.* 1933;27:219-24.
- Fitzgerald C, Zimon AE, Jones EE. Aging and reproductive potential in women. *Yale J Biol Med.* 1998;71(5):367-81.
- Benzacken B, Martin-Pont B, Bergère M, Hugues JN, Wolf JP, Selva J. Chromosome 21 detection in human oocyte fluorescence in situ hybridization: possible effect of maternal age. *J Assist Reprod Genet.* 1998;15(3):105-10.
- Roberts CG, O'Neill C. Increase in the rate of diploidy with maternal age in unfertilized in-vitro fertilization oocytes. *Hum Reprod.* 1995;10(8):2139-41.
- Hook EB, Cross PK, Jackson L, Pergament E, Brambati B. Maternal age-specific rates of 47,+21 and other cytogenetic abnormalities diagnosed in the first trimester of pregnancy in chorionic villus biopsy specimens: comparison with rates expected from observations at amniocentesis. *Am J Hum Genet.* 1988;42(6):797-807.
- Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA.* 1983;249(15):2034-8.
- Kroon B, Harrison K, Martin N, Wong B, Yazdani A. Miscarriage karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1827-9.
- Munné S, Chen S, Colls P, Garrisi J, Zheng X, Cekleniak N, Lenzi M, Hughes P, Fischer J, Garrisi M, Tomkin G, Cohen J. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(5):628-34.
- Rabinowitz M, Ryan A, Gemelos G, Hill M, Baner J, Cinnioglu C, Banjevic M, Potter D, Petrov DA, Demko Z. Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres. *Fertil Steril.* 2012;97(2):395-401.
- Plachot M, Veiga A, Montagut J, de Grouchy J, Calderon G, Lepretre S, Junca AM, Santalo J, Carles E, Mandelbaum J, et al. Are clinical and biological IVF parameters correlated with chromosomal disorders in early life: a multicentric study. *Hum Reprod.* 1988;3(5):627-35.
- Macas E, Floersheim Y, Hotz E, Imthurn B, Keller PJ, Walt H. Ab-



- normal chromosomal arrangements in human oocytes. Hum Reprod. 1990;5(6):703-7.
15. Angell RR. Aneuploidy in older women. Higher rates of aneuploidy in oocytes from older women. Hum Reprod. 1994;9(7):1199-200.
16. Brambati B. Chorionic villus sampling: a safe and reliable alternative in fetal diagnosis? Res Reprod. 1987;19:1-2.
17. Hogge WA, Schonberg SA, Golbus MS. Chorionic villus sampling: experience of the first 1000 cases. Am J Obstet Gynecol. 1986;154(6):1249-52.
18. Nicolaidis P, Petersen MB. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. Hum Reprod. 1998;13(2):313-9.