

Efecto de la edad del varon en los resultados seminales y reproductivos

Effect of the male age on the seminal and reproductive results

Rocío Núñez Calonge¹, José Andrés Guijarro Ponce², Pedro Caballero Peregrín¹

¹Fundación Tambre, Madrid.

²Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

RESUMEN

La influencia de la edad paterna avanzada en los resultados reproductivos tras la realización de ciclos de FIV/ICSI es un tema controvertido. Existen trabajos que demuestran la influencia negativa de la edad paterna avanzada en la tasa de gestación y un aumento de la tasa de abortos, mientras que otros estudios no encuentran diferencias significativas.

En base a estos resultados contradictorios, el objetivo de este estudio fue analizar la influencia de la edad paterna en la calidad de semen y en la tasa de gestación y aborto en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios y en ciclos con ovocitos de donante. La influencia directa de la edad se analizó con un modelo regresión logística univariante con constante y el análisis multivariante para descartar efecto de confusión de cualquiera de las covariables sobre el efecto de la edad paterna en la tasa de gestación y tasa de abortos.

En los ciclos con ovocitos propios, los resultados obtenidos demuestran que no existe correlación significativa entre la edad y parámetros morfológicos del semen (n:526) como la concentración (Pearson: -0,049, p:0,263), la movilidad (Pearson:-0,018, p:0,675) o el REM (Pearson:-0,047, p:0,284). Tampoco encontramos diferencias en la media de edad entre el grupo de ciclos en los que se consiguió embarazo (38,77 años, DE:4,52) y los que no se consiguió (38,12 años, DE:5,06) p:0,1553, n:530.

En el seguimiento de los embarazos conseguidos (n:128) tampoco encontramos diferencia en la edad del varón entre los embarazos que acabaron en un aborto (38,75 años, DE:4,74) y los que continuaron hasta el nacimiento a término (37,49 años, DE:5,38), p:0,168.

Aceptado: 15 de Octubre de 2018

Correspondencia: Rocío Núñez Calonge

Clínica Tambre

Madrid

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

En los ciclos con donación de ovocitos tampoco encontramos correlación significativa entre la edad y parámetros morfológicos del semen (n:300) como la concentración (Pearson: -0,069, p:0,231), la movilidad (Pearson:-0,061, p:0,291) o el REM (Pearson:-0,088, p:0,129) o el índice de fragmentación de la muestra seminal (n:223, Pearson:-0,077, p:0,254). No se hallaron tampoco diferencias en la media de edad entre el grupo de ciclos en los que se consiguió embarazo (41,89 años, DE:5,49) y los que no se consiguió (41,96 años, DE:6,07) p:0,923, n:307 como tampoco encontramos diferencia en la edad del varón entre los embarazos que acabaron en un aborto (43,19 años, DE:6,51) y los que continuaron hasta el nacimiento a término (41,97 años, DE:6,83), p:0,371.

Como conclusión, en nuestro estudio, la edad paterna no parece influir negativamente en la calidad de semen del varón ni sobre los resultados reproductivos, tanto en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios como en ciclos con ovocitos procedentes de donante.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2018; 35; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: Edad paterna, tasa de aborto, tasa de gestación.

SUMMARY

The influence of advanced paternal age on reproductive outcomes after IVF / ICSI cycles is controversial. There are studies that show the negative influence of advanced paternal age on the gestation rate and an increase in the abortion rate, while other studies do not find significant differences.

Based on these contradictory results, the objective of this study was to analyze the influence of paternal age on semen quality and on the gestation and abortion rate in IVF / ICSI cycles with own oocytes and in cycles with donor oocytes. The direct influence of age was analyzed with a univariate logistic regression model with constant and multivariate analysis to rule out the confounding effect of any of the covariates on the effect of paternal age on the gestation rate and abortion rate.

In the cycles with own oocytes, the results obtained show that there is no significant correlation between age and semen morphological parameters (n: 526) as the concentration (Pearson: -0.049, p: 0.263), mobility (Pearson: -0.018) , p: 0.675) or REM (Pearson: -0.047, p: 0.284). We also found no differences in the mean age between the group of cycles in which pregnancy was achieved (38.77 years, SD: 4.52) and those that were not achieved (38.12 years, SD: 5.06). : 0.1553, n: 530.

In the follow-up of pregnancies achieved (n: 128), we also found no difference in the age of the male between pregnancies that ended in an abortion (38.75 years, SD: 4.74) and those that continued until the birth at term (37.49 years, DE: 5.38), p: 0.168.

In the cycles with oocyte donation, we did not find significant correlation between age and semen morphological parameters (n: 300) such as concentration (Pearson: -0.069, p: 0.231), mobility (Pearson: -0.061, p: 0.291) or the REM (Pearson: -0.088, p: 0.129) or the fragmentation index of the seminal sample (n: 223, Pearson: -0.077, p: 0.254). There were also no differences in the mean age between the group of cycles in which pregnancy was achieved (41.89 years, SD: 5.49) and those that were not achieved (41.96 years, SD: 6.07).) p: 0.923, n: 307 as we did not find any difference in the age of the male between the pregnancies that ended in an abortion (43.19 years, SD: 6.51) and those that continued until the birth at term (41.97 years, DE: 6.83), p: 0.371.

In conclusion, in our study, paternal age does not seem to have a negative effect on male semen quality or on reproductive outcomes, either in cycles of IVF / ICSI with own oocytes or in cycles with donor oocytes.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2018; 35; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key words: Fertility; paternal age; abortion rate ; gestation rate

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe una tendencia creciente de las parejas a retrasar la edad de formar una familia, lo cual afecta a su fertilidad. La influencia negativa de la edad de la mujer en la fertilidad está bien documentada, y es clara (1,2). Sin embargo, la información que existe sobre el efecto de la edad paterna en la gestación aún es objeto de controversia. Existen estudios que demuestran un descenso de la calidad de semen tales como el volumen, concentración o integridad del ADN, por lo que se asocia a una disminución de la fertilidad (3-5). Se ha correlacionado la baja calidad de semen en varones mayores de 50 años con baja tasa de gestación, mayor tasa de aborto e incluso alteraciones epigenéticas (6,7). Algunos estudios demuestran un descenso de la tasa de recién nacido vivo (8,9), mientras que no encuentran diferencias relacionadas con la edad (10,11) y además existen pocos datos respecto a los resultados obstétricos. Otros trabajos recientes demuestran una relación entre la edad paterna y la calidad embrionaria, aunque no con los resultados de gestación (12).

En la mayoría de los casos, ya que los trabajos se han realizado en ciclos de FIV con ovocitos propios, el aumento de la edad del varón se encuentra asociado a la edad de la mujer, lo que es un sesgo importante.

La donación de ovocitos es la única técnica que nos permite estudiar la influencia de la edad del varón en los resultados reproductivos, ya que todos los ovocitos provienen de mujeres jóvenes, en muchos casos con fertilidad probada, pero los trabajos publicados también ofrecen resultados contradictorios (13,14).

El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de la edad del varón en los parámetros espermáticos y en los resultados de un programa de fecundación in vitro, tanto con ovocitos propios como procedentes de donante, sin interferencias de la edad de la mujer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Este estudio es un análisis retrospectivo de ciclos anónimos de Fecundación in vitro con Microinyección espermática (FIV/ICSI) que realizaron transferencia embrionaria entre enero de 2016 y junio de 2017 en un centro de reproducción asistida. Este estudio no requirió aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica ya que todos los datos incluidos son anónimos.

Se incluyeron inicialmente un total de 2754 ciclos de FIV/ICSI tanto con ovocitos propios como con ovocitos de

donante. De ellos, se descartaron 1408 por ser varones azospermicos o ciclos con semen de donante.

De esos 1346 casos con edad del varón registrada, se eliminan 218 casos de ciclos con diagnóstico genético preimplantacional o espermatozoides procedentes de testículo, por implicar un sesgo en los resultados, tras lo cual se incluyen 1128 casos de FIV con semen propio. De ellos, 530 ciclos se realizaron con ovocitos propios y 597 con ovocitos de donante.

No se incluyó ningún ciclo con ovocitos vitrificados.

En todos los casos la estimulación ovárica, tanto de donantes como de pacientes se realizó con FSH recombinante en ciclo corto y antagonistas de la GnRH. En todos los casos se transfirieron uno o dos embriones en día +3 post punción o en día +5 en estadio de blastocisto.

La edad de los varones osciló entre 25 años y 8 meses y 64 años más dos meses, con una media de 38,51 años (SD:4,75) y una mediana de 38,25. (Figura 1)

En los ciclos con donación de ovocitos la edad de los varones osciló entre 27 y 61 años (media 41,93 y desviación típica: 5,8). (Figura 2)

Diseño del estudio

Se ha analizado la asociación entre edad del varón y parámetros espermáticos: (concentración, movilidad, morfología, número de espermatozoides móviles recuperados (REM) y porcentaje de fragmentación de ADN (en los ciclos con ovocitos de donante), tasa de formación de blastocistos y parámetros clínicos (tasa de gestación clínica y tasa de aborto).

Análisis estadístico

Se comprueba la adecuación de la distribución de edades a una curva de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, con una exigencia de significación de 0,01 dado el tamaño muestral.

La distribución por edades de ambos sexos se comprobó con un test de Chi². Para comprobar la relación entre la edad del varón y los distintos parámetros analizados (número total de espermatozoides móviles, tasa de blastocistos, tasa de gestación y tasa de aborto), se utilizó en coeficiente de correlación de Pearson.

En todos los casos se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$

La influencia directa de la edad se analizó con un modelo regresión logística univariante con constante y el análisis multivariante para descartar efecto de confusión de cualquiera de las covariables sobre el efecto de la edad paterna

FIGURA 1

Media de edad de los 530 varones en los ciclos con ovocitos propios.
La edad de los varones osciló entre 25 años y 8 meses y 64 años más dos meses, con una media de 38,51 años (SD:4,75) y una mediana de 38,25.

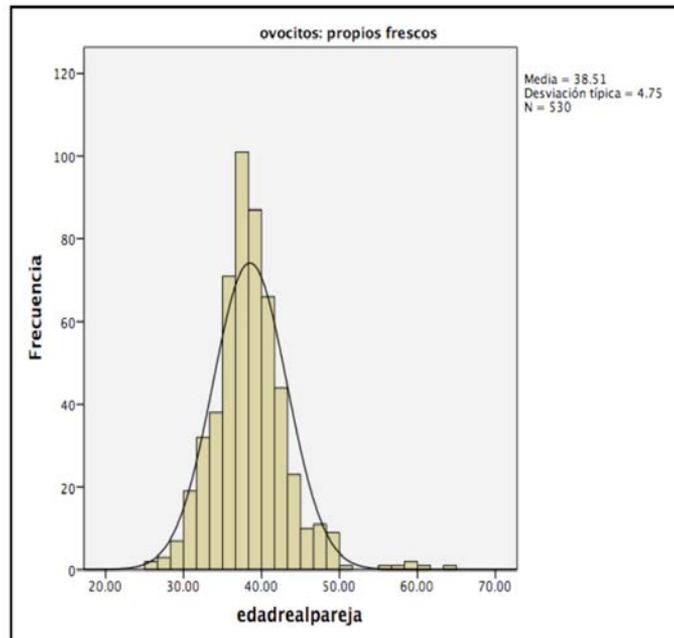
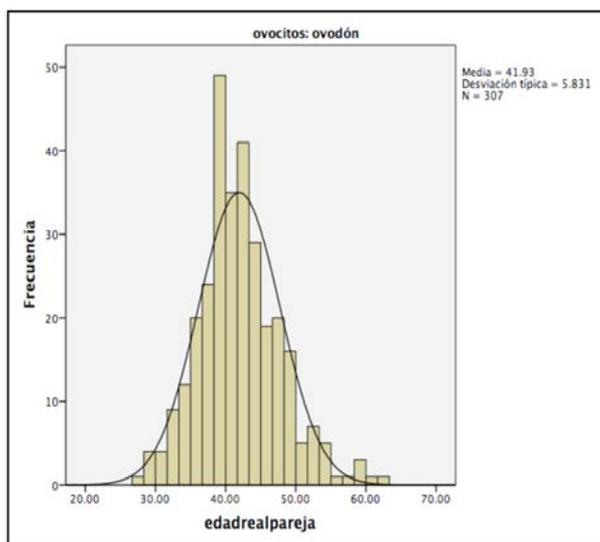


FIGURA 2

Media de edad de los varones en los ciclos de donación de ovocitos.
En los ciclos con donación de ovocitos la edad de los varones osciló entre 27 y 61 años (media 41,93 y desviación típica: 5,8)



en la tasa de gestación y tasa de abortos, analizándose con un modelo de regresión logística binaria con introducción manual de covariables y sin constante.

RESULTADOS

Ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios

Agrupando los casos para su mejor interpretación visual en tres grupos de edad con puntos de corte en 37 y 41 años, encontramos un deterioro progresivo y significativo en función de la edad de la mujer que no encontramos en el caso de los varones (Tabla 1)

Por otra parte, la distribución por edades de ambos sexos se encuentra íntimamente relacionada como nos demuestra un test de Chi2 (Tabla 2) (Figura 3).

Para poder realizar un análisis multivariante que nos descarte el efecto de dicha correlación entre las edades de ambos miembros de la pareja en el efecto de la edad de cada uno de ellos sobre el resultado del ciclo de FIV, es conveniente recurrir a métodos paramétricos con el valor de la edad en bruto.

Inicialmente comprobamos la validez de aplicación de técnicas paramétricas por la Normalidad de la distribución de

TABLA 1

Distribución por grupos de edad de las pacientes y sus parejas en los ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios. Se comprueba que existe una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de gestación en función de la edad de la mujer ($p=0.003$) pero no con la edad del varón.

	paciente			varón		
	ciclos	embarazo	tasa emb	ciclos	embarazo	tasa emb
<= 37 años	241	111	46,1 %	204	92	45,1 %
38-41 años	223	80	35,9 %	207	72	34,8 %
42+ años	67	19	28,4 %	120	46	38,3 %
p (Chi2)			0,003			0,139

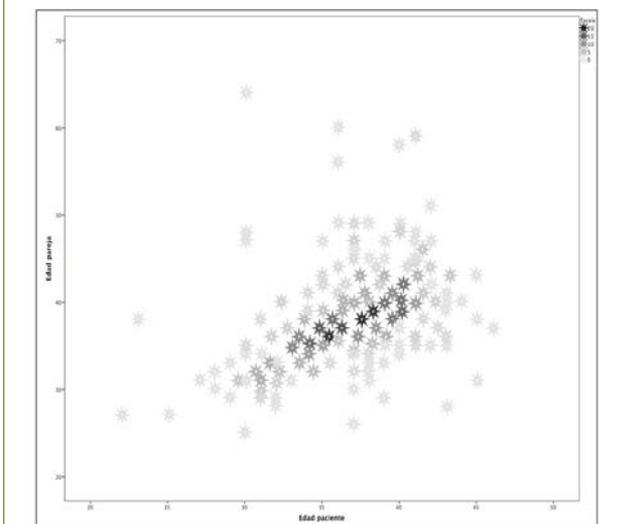
TABLA 2

Relación estadísticamente significativa ($p<0.001$) entre la edad del varón y la de la mujer en los ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios.

paciente		varón		
		<= 37 años	38-41 años	42+ años
p (Chi2) < 0,001	<= 37 años	151	72	18
	38-41 años	41	113	69
	42+ años	12	22	33

FIGURA 3

Distribución por edades en ambos sexos. Existe una relación estadísticamente significativa entre la edad del varón y la edad de la mujer en los ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios ($p<0.001$).

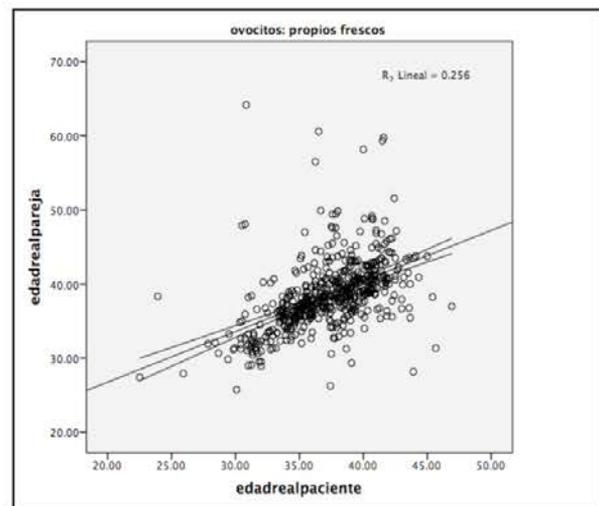


ambas edades, tanto la de la paciente (36,8 años, DE:3,5 Z:189 $p:0,002$) como de la pareja masculina (38,1 años, DE:4,7 Z:2,42 $p<0,001$)

De esta manera encontramos de nuevo una estrecha correlación entre ambos parámetros con el test de Correlación de Pearson, con un coeficiente de correlación de 0,502 $p<0,001$ (Figura 4A).

FIGURA 4 A

Correlación entre la edad del varón y la edad de la mujer en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios. Existe una correlación significativa entre edad del varón y edad de la mujer. Correlación de Pearson: 0,506 $p<0,001$

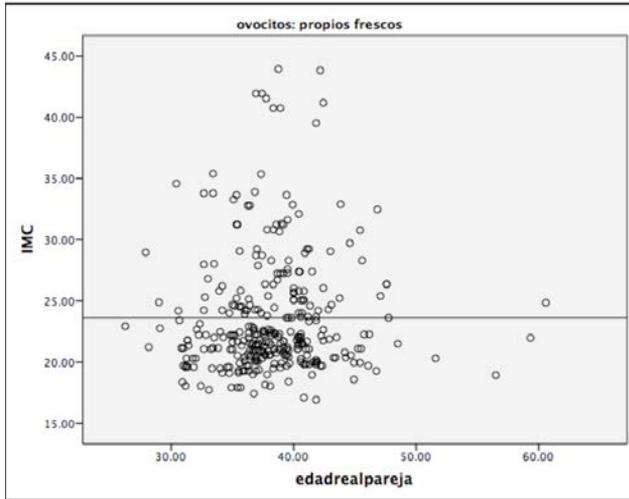


No encontramos correlación entre la edad y la talla del varón ($n:357$, Pearson: 0,071 $p:0,180$), el peso ($n:365$, -0,046 $p:0,378$) o el IMC ($n:319$, -0,040 $p:0,480$) (Figura5)

No existe correlación significativa entre la edad y paráme-

FIGURA 5

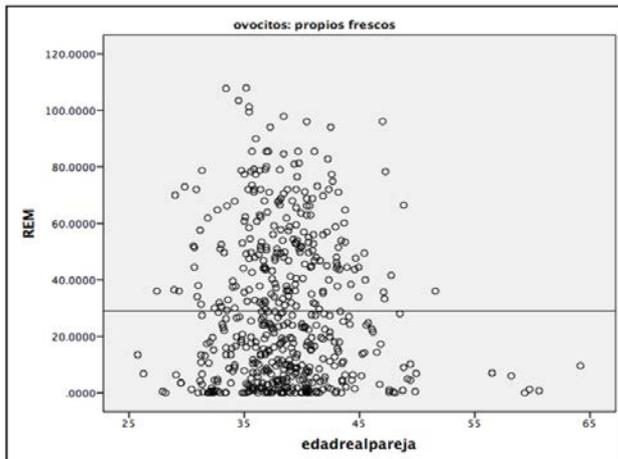
Correlación entre la edad del varón y el índice de masa muscular en los ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios. No existe correlación entre la edad y la talla del varón (n:357, Pearson: 0,071 p:0,180), el peso (n:365, -0,046 p:0,378) o el IMC (n:319, -0,040 p:0,480)



tros morfológicos del semen (n:526) como la concentración (Pearson:-0,049, p:0,263), la movilidad (Pearson:-0,018, p:0,675) o el REM (Pearson:-0,047, p:0,284) (Figura 6A)

FIGURA 6 A

Correlación entre la edad del varón y los parámetros morfológicos del semen en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios. No existe correlación significativa entre la edad y el REM (Pearson: -0,047, p:0,284).

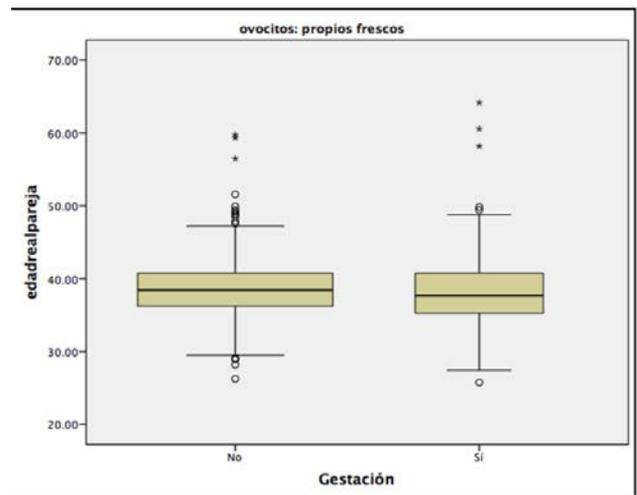


Si valoramos la tasa de supervivencia de los embriones fecundados cuando se les cultiva hasta blasto (n:158) no encontramos correlación significativa entre dicha tasa de supervivencia y la edad del varón: Pearson:0,014 p:0,859.

Para comparar el efecto sobre variables dicotómicas como la tasa de embarazo o la tasa de aborto utilizamos el test T de Student, sin encontrar diferencias en la media de edad entre el grupo de ciclos en los que se consiguió embarazo (38,77 años, DE:4,52) y los que no se consiguió (38,12 años, DE:5,06) p:0,1553, n:530 (Figura 7A).

FIGURA 7 A

Tasa de embarazo en función de la edad paterna en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios. No se han encontrado diferencias en la media de edad entre el grupo de ciclos en los que se consiguió embarazo (38,77 años, DE:4,52) y los que no se consiguió (38,12 años, DE:5,06) p:0,1553, n:530



En el seguimiento de los embarazos conseguidos (n:128) tampoco encontramos diferencia en la edad del varón entre los embarazos que acabaron en un aborto (38,75 años, DE:4,74) y los que continuaron hasta el nacimiento a término (37,49 años, DE:5,38), p:0,168 (Figura 8A).

Ciclos de FIV/ICSI con ovocitos de donante

En los ciclos de FIV/ICSI en los que se han utilizado ovocitos de donante, también se ha encontrado una fuerte correlación significativa entre edad del varón y edad de la mujer. Correlación de Pearson: 0,388 p<0,001 (Figura 4B)

Tampoco encontramos correlación entre la edad y la talla del varón (n:138, Pearson: 0,016 p:0,848), el peso (n:143, -0,069 p:0,413) o el IMC (n:114, -0,142 p:0,133)

No existe correlación significativa entre la edad y parámetros morfológicos del semen (n:300) como la concentración (Pearson:-0,069, p:0,231), la movilidad (Pearson:-0,061, p:0,291) o el REM (Pearson:-0,088, p:0,129) (Figura 6B) o el índice de fragmentación de la muestra seminal (n:223, Pearson:-0,077, p:0,254).

FIGURA 8 A

Tasa de aborto en función de la edad paterna en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios. No se han encontrado diferencias en la edad del varón entre los embarazos que acabaron en un aborto (38,75 años, DE:4,74) y los que continuaron hasta el nacimiento a término (37,49 años, DE:5,38), p:0,168.

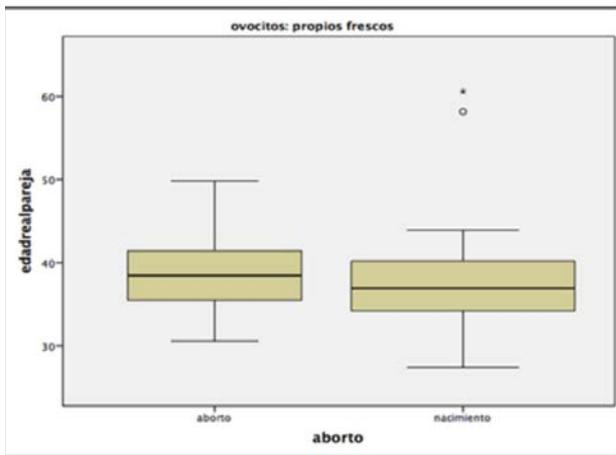
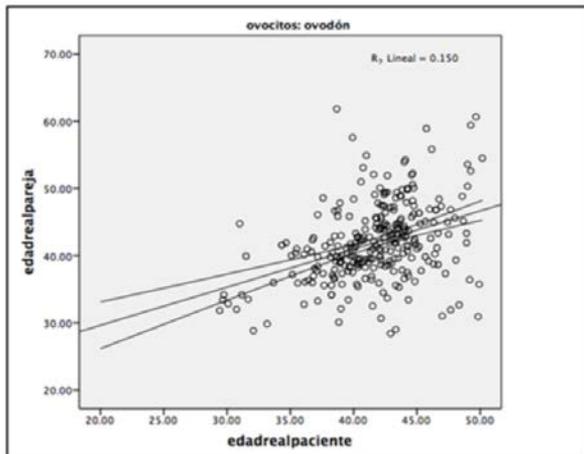


FIGURA 4 B

Correlación entre la edad del varón y la edad de la mujer en ciclos de FIV/ICSI con donación de ovocitos. Existe una correlación significativa entre edad del varón y edad de la mujer. Correlación de Pearson: 0,388 p<0,001

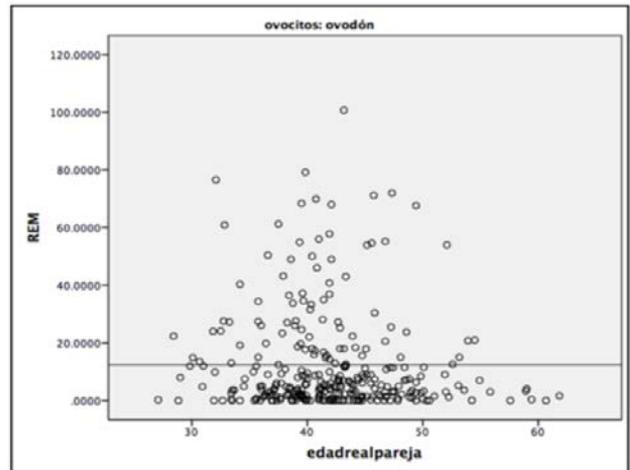


Si valoramos la tasa de supervivencia de los embriones fecundados cuando se les cultiva hasta blastocisto (n:247) no encontramos correlación significativa entre dicha tasa de supervivencia y la edad del varón: Pearson:0,034 p:0,593.

Igualmente, en este caso, para comparar el efecto sobre variables dicotómicas como la tasa de embarazo o la tasa de

FIGURA 6 B

Correlación entre la edad del varón y los parámetros morfológicos del semen en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos de donante. No existe correlación significativa entre la edad y el REM (Pearson: -0,088, p:0,129).



aborto se utilizó el test T de Student, sin encontrar diferencias en la media de edad entre el grupo de ciclos en los que se consiguió embarazo (41,89 años, DE:5,49) y los que no se consiguió (41,96 años, DE:6,07) p:0,923, n:307 (Figura 7B). En el seguimiento de los embarazos conseguidos (n:102) tampoco encontramos diferencia en la edad del varón entre los embarazos que acabaron en un aborto (43,19 años, DE:6,51) y los que continuaron hasta el nacimiento a término (41,97 años, DE:6,83), p:0,371 (Figura 8B).

DISCUSIÓN

En 2017, Khandwala y col (14), publicaron un estudio en el cual analizaban 168.867.480 nacimientos producidos entre 1972 y 2015, alertando del peligro del aumento de la edad paterna, asociada a un aumento de anomalías cromosómicas, abortos y desórdenes neurológicos. A partir de este trabajo, se han publicado una serie de estudios que han originado la controversia sobre si la edad paterna avanzada tiene efectos adversos en la calidad del semen y en la descendencia (15-18).

Dados los diferentes resultados mostrados por la literatura, nuestro grupo decidió analizar, de forma retrospectiva, los resultados obtenidos en nuestro centro, tanto de calidad de semen como reproductivos, en función de la edad del varón. Puesto que está demostrada la influencia negativa de la edad de la mujer en los resultados reproductivos, se han separado los ciclos en los cuales se han utilizado ovocitos pro-

FIGURA 7 B

Tasa de embarazo en función de la edad paterna en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos de donante. No existen diferencias en la media de edad entre el grupo de ciclos en los que se consiguió embarazo (41,89 años, DE:5,49) y los que no se consiguió (41,96 años, DE:6,07) p:0,923, n:307

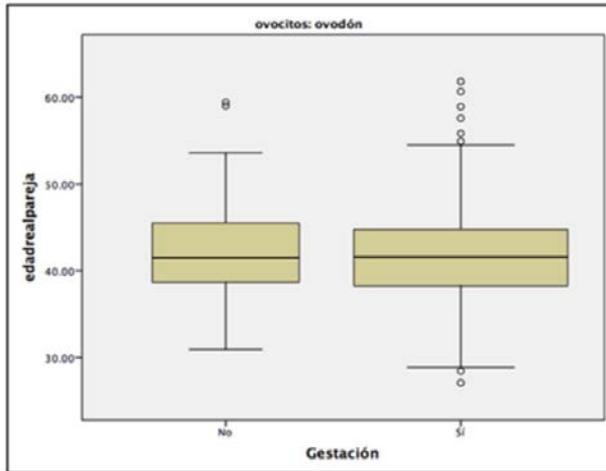
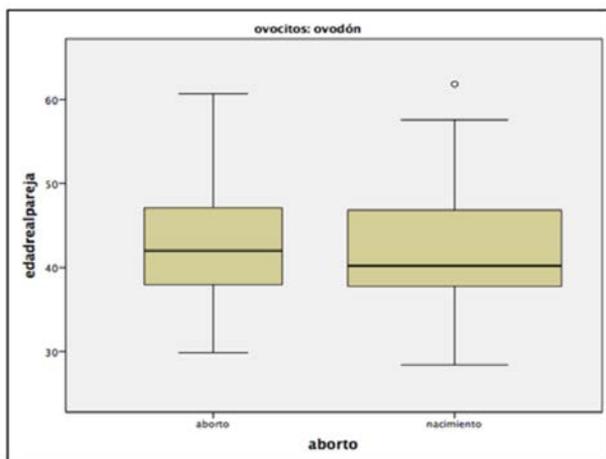


FIGURA 8 B

Tasa de aborto en función de la edad paterna en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos de donante. No se han observado diferencias en la edad del varón entre los embarazos que acabaron en un aborto (43,19 años, DE:6,51) y los que continuaron hasta el nacimiento a término (41,97 años, DE:6,83), p:0,371



pios de ovocitos de donante. De esta forma, hemos analizado la influencia de la edad del varón en ambos grupos de pacientes, sobre los siguientes parámetros: calidad de semen (medida como: volumen, concentración espermática, movilidad, número de espermatozoides móviles recuperados

tras capacitación y morfología), número de embriones que llegan a blastocisto en cultivo largo, tasa de embarazo clínico y tasa de aborto. Además, hemos estudiado la relación entre la edad y el índice de masa corporal del varón, para descartar el efecto que pudiera tener en los resultados.

El primer hallazgo de nuestro estudio ha sido conocer que la edad del varón está relacionada de forma estadísticamente significativa con la edad de la mujer. Este hecho es absolutamente lógico si pensamos que las edades de las parejas son similares. Sin embargo, en una primera aproximación estadística comprobamos, que mientras que, en el caso de la mujer, la tasa de gestación es de 46% en mujeres menores de 37 años y 28% en las mayores de 40 años, con diferencias estadísticamente significativa, en el caso de los varones no existe esa diferencia basándonos exclusivamente en la edad.

El test T de Student nos muestra como existe una diferencia de media de edades entre los ciclos que acaban en embarazo y los que no (36,03 vs 37,34 años, $p < 0,001$) sin encontrar dicha diferencia en el caso de los varones (37,73 vs 38,36 años, $p:0,140$) Las regresiones logísticas binarias univariantes nos ofrecen los mismos resultados, mostrando una clara dependencia de los resultados respecto de la edad de la paciente, con un valor de beta de $-0,107$ ($p < 0,001$) que no se observa en el caso de los varones (beta: $-0,028$, $p:0,141$).

Por si puede quedar alguna duda de si la influencia de la edad del varón sobre el resultado del tratamiento no es inexistente sino simplemente tan débil que precisa un tamaño muestral mayor para ser estadísticamente significativo, y para confirmar que la única posible relación entre ambos parámetros (edad del varón y resultado del tratamiento) es la influencia o el sesgo de la edad de la mujer, que ya hemos visto relacionada con ambos parámetros, se ha recurrido a un modelo de regresión logística binaria multivariante. En él comprobamos claramente como tras eliminar la influencia de la otra variable, se mantiene la influencia en los resultados de la edad de la mujer (beta: $-0,119$ $p < 0,001$) y desaparece completamente la del varón (beta: $0,017$ $p:0,444$).

Posteriormente, se analizó el efecto de la edad paterna en la calidad de semen. Para ello se recurrió a un análisis multivariante con el fin de obviar la influencia de otras variables en el análisis. Estudiamos la concentración espermática, la movilidad, morfología, y número total de espermatozoides móviles recuperados tras capacitación. En nuestro estudio no encontramos ninguna relación entre el aumento de la edad paterna y el deterioro de la calidad de semen, ni en el caso de utilizar ovocitos propios como en el grupo de donación de ovocitos.

Estos resultados están en consonancia con algunos trabajos que no han demostrado que la edad afecte de forma significativa a un descenso de la calidad de semen (19-21). Sin embargo, algunos estudios han observado una correlación positiva entre edad paterna avanzada y daño en el ADN espermático, a partir de los 40 años (22). Se ha relacionado con un mayor stress oxidativo en el testículo del hombre mayor (incremento ROS / menor capacidad antioxidante), alteraciones en la apoptosis abortiva, defectos en el empaquetamiento ADN y alteraciones en la actividad de la telomerasa.

Respecto a los efectos reproductivos, la existencia de resultados contradictorios entre los distintos trabajos y la gran influencia del factor ovocitario, hace que, determinar el impacto real de la edad del varón sea controvertido. Algunos estudios señalan un incremento de las tasas de aborto (23, 24), relación en cambio, no observada por otros (25, 26).

Sabemos que la presencia de aneuploidías embrionarias es el principal factor genético condicionante del éxito reproductivo. Parece obvio que su incremento podría tener impacto negativo sobre tasas de embarazo y aborto. Por tanto, si la edad paterna avanzada conlleva mayor incidencia de todos estos problemas, debería reflejarse en unos peores resultados de FIV. Sin embargo, no parece ser así. Los estudios en donación de óvulos, representan un modelo óptimo para establecer la influencia real del factor masculino. Un trabajo realizado por Kong y col., en el 2012 (27), concluye que no se observa influencia negativa de la edad del varón sobre tasas de fecundación, división embrionaria, gestación, aborto y nacido vivo. Otro trabajo en donación de ovocitos encuentra una tasa de embriones aneuploides significativamente mayor en varones de >50 años frente resto de edades (73% vs 60%), además de una menor tasa de blastocistos, pero sin diferencias en su calidad, ni en el resto de los parámetros embrionarios analizados (28).

En nuestro estudio, los efectos de la edad paterna sobre los resultados reproductivos han sido similares tanto en el grupo de ovocitos propios como con ovocitos donados, ya que, al realizar el estudio con un análisis logístico multivariante, evitamos el sesgo de confusión de la edad de la mujer. En ambos casos hemos comprobado que no existe relación entre la edad paterna y la tasa de gestación, así como tampoco con la tasa de aborto.

Conclusiones: En nuestro estudio, la edad paterna no parece influir negativamente en la calidad de semen del varón ni sobre los resultados reproductivos, tanto en ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios como en ciclos con ovocitos procedentes de donante.

Según estos resultados, no parece justificado limitar el acceso a las técnicas de reproducción asistida por causa de la edad paterna avanzada.

Sin embargo, la posibilidad de que existan determinadas patologías asociadas a trastornos epigenéticos, así como las consecuencias familiares que, desde el punto de vista ético, conlleva la gestación en parejas con varones de edad avanzada, obligan, al menos, a considerar la realización de tales técnicas en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I.** Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;4 :727 –733
2. **La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G, Greco P, Argento C, Grisendi V, Fiorentino F, Greco E** Female age, serum antimullerian hormone level and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocyst in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2017 Nov;108(5):777-783.
3. **Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr.** Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2008;90:97–103
4. **Braham S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A.** The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:425–32.
5. **Moskovtsev SI, Willis J, Mullen JB.** Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility. *Fertil Steril.* 2006;85:496–9.
6. **Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, and Turki RF.** Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2015) 13:35
7. **Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, Romundstad LB, Söderström-Anttila V, Bergh C.** The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2018 May 1;24(3):320-389.
8. **Lio AP, Salihu HM, McIntosh C, August EM, Weldeselasse H, Sanchez E, et al.** The effect of paternal age on fetal birth outcomes. *Am J Mens Health.*2012;6:427–35.
9. **Wu Y, Kang X, Zheng H, Liu H, Huang Q, Liu J.** Effect of Paternal age on reproductive outcomes of Intracytoplasmic sperm injection. *PLoS One.* 2016 Feb 22;11(2)
10. **Priskorn L, Jensen TK, Lindahl-Jacobsen R, Skakkebaek NE, Bostofte E, Eisenberg ML.** Parental age at delivery and a man's semen quality. *Hum Reprod.* 2014 May; 29 (5): 1097-103.
11. **Capelouto SM, Nagy ZP, Shapiro DB, Archer SR, Ellis DP, Smith AK, Spencer JB, Hipp HS.** Impact of male partner characteristics and semen parameters on in vitro fertilization and obstetric outcomes in a frozen oocyte donor model. *Fertil Steril.* 2018 Oct;110(5):859-869.
12. **Bartolacci A, Pagliardini L, Makieva S, Salonia A, Papaleo E, Viganò P.** Abnormal sperm concentration and motility as well as advanced paternal age compromise early embryonic development but not pregnancy outcomes: a retrospective study of 1266 ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2018
13. **Begueria R, García D, Obradors A, Piosot F, Vassena R and Vernaeve V.** Paternal age and assisted reproductive outcomes in CSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? *Hym Reprodu* 2014, 10; 29 (10): 2114-22.

-
14. **Khandwala YS 1, 2, Zhang CA Lu Y , Eisenberg ML.** The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Human Reproduction*, Volume 32, Issue 10, 1 October 2017, Pages 2110–2116,
 15. **Sartorius GA , Nieschlag E .**Paternal age and reproduction. *Human Reproduction Update*, Vol6, N° 1, 2010, pág 65–79.
 16. **Nybo Andersen AM, and Kjaer Urhoj S.** Is advanced paternal age a healthrisk for the offspring? *Fertil and Steril*, 2017. Vol. 107, No. 2, 302-305.
 17. **Wu1,X Kang X, Zhenh, H, Liu H, Liu J.** Effect of Paternal Age on Reproductive Outcomes of In Vitro Fertilization. 2015. *PLoS ONE* 10(9).1-9.
 18. **Ramasamy, LR, i Chiba CA, Butler P, Lamb, DJ .** Male biological clock: a criticalanalysis of advanced paternal age. 2015. *Fertil Steril* Vol. 103, No. 6, 1402-1406.
 19. **Lai SF, Li RH, Yeung WS, Ng EH,** Effect of paternal age on semen parameters and live birth rate of in-vitro fertilisation treatment: a retrospective analysis. *Hong Kong Med J*. 2018 Oct;24(5):444-450.
 20. **Priskorn L , Jensen TK, Lindahl-Jacobsen R, Skakkebak NE, Bostofte E, Eisenberg ML.** Parental age at delivery and a man's semen quality. *Hum Reprod*. 2014 May;29(5):1097-102.
 21. **Alshahrani S, et al.** Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage. *Reprod Biol Endocrinol*.2014;12:103.
 22. **Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Cambi M, Lotti F, Natali I, Filimberti E, Noci I, Forti G, Maggi M, Baldi E2.** DNA fragmentation in brighter sperm predicts male fertility independently from age and semen parameters. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):582-90
 23. **Eisenberg ML,Meldrum D.** Effects of age on fertility and sexual function. *Fertil Steril*. 2017 Feb;107(2):301-304.
 24. **Kaarouch I, Bouamoud N, Madkour A1, Louanjli N, Saadani B, Assou S, Aboulmaouahib S, Amzazi S, Copin H, Benkhalifa M, Sefrioui O.** Paternal age: Negative impact on sperm genome decays and IVF outcomes after 40 years. *Mol Reprod Dev*. 2018 Mar;85(3):271-280
 25. **Meijerink AM, Ramos L, Fleischer K, Veltman JA, Hendriks JC, Braat DD.** Influence of paternal age on ongoing pregnancy rate at eight weeks' gestation in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jan;32(1):96-103
 26. **Dain L, et al.** The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril*.2011;95:1-8.
 27. **Kong A, et al.** Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*.2012;488;471-5
 28. **Sagi-Dain L, et al.** The effect of paternal age on reproductive's outcomes in oocyte donation model: a systematic review. *Fertil Steril*.2015;104:857-865.