

Influencia de la edad masculina en varones no fumadores sobre tasas de fecundación, desarrollo y calidad embrionaria

Laura Prats Ruiz, María Rodríguez Agüera, Olga Cairo Doncos, Sergio Rovira Fontanals, Felipe del Río Bueno, Arturo Brassesco Macazzaga, Manuel Gómez Prieto y Mario Brassesco Macazzaga

Centro de Infertilidad y Reproducción Humana de Barcelona (CIRH). Clínica Corachán. Barcelona. España.

RESUMEN

Objetivos: En la mujer, está reconocido cómo el aumento de edad en la paciente disminuye las posibilidades del éxito reproductivo. También se ha escrito mucho acerca del envejecimiento gonadal masculino, pero hay pocos trabajos que reflejen las posibles repercusiones de este envejecimiento en la calidad embrionaria en ciclos de reproducción asistida. En este estudio, nos propusimos evaluar la influencia de la edad masculina sobre los grados de fecundación ovocitaria, desarrollo y calidad embrionaria en días 2 y 3 pospunción.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 300 parejas que se sometieron a tratamientos de fecundación in vitro/microinyección intracitoplasmática de espermatozoides en el Centro de Infertilidad y Reproducción Humana de Barcelona entre enero de 2006 y junio de 2008. El estudio se realizó en parejas en las que la mujer tenía entre 25 y 35 años, con una cantidad de oocitos recuperados entre 6 y 20, y cuya causa de infertilidad fuera idiopática o tubárica. Las parejas fueron divididas en 5 grupos teniendo en cuenta la edad del varón: grupo 1 (25-30), grupo 2 (31-35), grupo 3 (36-40), grupo 4 (41-45) y grupo 5 (mayores de 45 años). Se evaluaron las tasas de fecundación, porcentaje de embriones que llegaron a día 2 y porcentajes de embriones de buena calidad en día 2 y 3 pospunción.

Resultados: Al analizar los datos encontramos que no hay diferencias significativas en cuanto a porcentajes de ovocitos fecundados, tasa de desarrollo embrionario ni calidad embrionaria entre los diferentes grupos. Tampoco se ven afectadas las tasas de embarazo y aborto.

Conclusiones: El aumento de la edad masculina no afecta a las tasas de fecundación, desarrollo embrionario, calidad en día 2 ni en día 3, ni tasas de embarazo y aborto.

Palabras clave: Edad masculina. Efectos paternos. Tasas de fecundación. Desarrollo embrionario. Calidad embrionaria.

ABSTRACT

Influence of age in non-smoking men on fertilization rates, and on the degree and quality of embryonic development

Objective: It is known that the increase in a woman patient's age decreases the possibilities of reproductive success. Much has also been described on male gonadal ageing, but there are few studies that reflect the possible repercussions of this ageing on embryo quality in assisted reproduction cycles. In this study, we set out to evaluate the influence of male age on the grade of oocyte fertilization, embryo development and quality on post-puncture days 2 and 3.

Methods: A retrospective study was carried out which included 300 couples, who underwent IVF/ICSI treatments in the Centre of Infertility and Human Reproduction of Barcelona between January, 2006 and June, 2008. The study was carried out in couples in which the woman was aged between 25 and 35 years, had an amount of retrieved oocytes between 6 and 20, and where the cause for her infertility was either idiopathic or tubal. The couples were divided into 5 groups according to the man's age: group 1 (25-30), group 2 (31-35), group 3 (36-40), group 4 (41-45) and group 5 (over 45 years). Fertilization rates, the percentage of embryos reaching day 2 and percentages of good-quality embryos on post-puncture days 2 and 3 were evaluated.

Results: When analyzing the data, we found that there were no significant differences regarding percentages of fertilized oocytes, rates of embryo development or embryo quality among the different groups. Pregnancy and abortion rates were not affected either.

Conclusions: The increase in male age does not affect fertilization rates, embryo development and quality on days 2 or 3, or pregnancy and abortion rates.

Key words: Male age. Paternal effects. Fertilization rates. Embryo development. Embryo quality.

Correspondencia: Dr. L. Prats Ruiz.
Clínica Corachán 2. Laboratorio de Fecundación in Vitro.
Plaza Manuel Corachán, 4. 08017 Barcelona. España.
Correo electrónico: lprats@circh.es

INTRODUCCIÓN

La paternidad cada vez se alarga más en el tiempo por cuestiones sociológicas, por lo que es importante conocer los efectos que pueda tener este retraso en el momento en que haya deseo gestacional.

La fecundidad femenina disminuye después de los 30 años, lentamente primero y de forma más acusada después de los 40 años¹⁻³. Así, está reconocido como el envejecimiento de la paciente disminuye las posibilidades de producir ovocitos, y los que se obtienen son de menor calidad, además de verse aumentado el número de anomalías cromosómicas^{4,5}. En consecuencia, hay una disminución de la fertilidad y también una menor calidad embrionaria. Cuando la edad de la mujer supera los 35 años se observa un incremento de efectos adversos en la reproducción: disminución de la obtención de embarazo, tasa de abortos incrementada^{6,7}, aumento de las complicaciones en el embarazo (cesáreas y preeclampsia), aumento de las malformaciones congénitas y mortalidad materna y perinatal⁸⁻¹⁰.

En cuanto al envejecimiento masculino, hay varios trabajos que lo relacionan con una disminución de la calidad de los parámetros seminales, constatando que hay una disminución en el volumen de eyaculado, en la concentración de espermatozoides y en la motilidad de estos¹¹⁻¹³. Está demostrado un incremento de la fragmentación del ADN con la edad¹⁴, debido probablemente al aumento del estrés oxidativo en los tractos reproductivos^{15,16} y a una disminución de la efectividad de las funciones apoptóticas en la espermatogénesis^{17,18}. También hay un efecto endocrino ya que aumentan las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario y disminuye la función testicular^{19,20}.

Todos estos datos concuerdan con estudios previos que relacionan el aumento de la edad masculina con una significante reducción en las tasas de embarazo y un incremento del tiempo para lograr embarazo²¹⁻²³, así como un incremento de consecuencias negativas relacionadas con el parto, como partos prematuros^{24,25} y disminución del peso²⁶ y del índice de Apgar al nacer²⁷.

Pero hay muy pocos trabajos escritos acerca de las posibles repercusiones de este envejecimiento sobre la calidad embrionaria. Por este motivo, nos propusimos en este estudio evaluar la repercusión de la edad masculina, sobre fecundación ovocitaria, desarrollo y calidad embrionaria, tasas de embarazo y aborto.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, en el que se incluyeron 300 parejas que se sometieron a

tratamientos de fecundación in vitro (FIV)/ microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) con óvulos propios o provenientes de donante en el Centro de Infertilidad y Reproducción Humana de Barcelona en los años 2006, 2007 y 2008.

Selección de pacientes

Como primer paso en la selección, se incluyeron en este trabajo las parejas en que la mujer tenía entre 25 y 37 años, ecografía uterina normal, ausencia de ovario poliquístico o endometriosis y concentraciones bajas hormonales normales, y una respuesta ovárica adecuada a la estimulación (entre 6 y 20 ovocitos recuperados). Sólo se incluyeron en este estudio las parejas en las que se diagnosticó infertilidad por causa idiopática o tubárica.

Se utilizaron para el estudio muestras frescas de eyaculado, excluyendo muestras congeladas o casos en los que se recuperaron los espermatozoides por biopsia o aspiración testicular.

Igualmente, se excluyeron también los casos en los que había un factor masculino por oligoastenoteratozoospermia (OAT) severas (< 5 millones/ml) al considerarse que éstas están relacionadas con un aumento de anomalías meióticas^{28,29}. Tampoco se incluyeron parejas con algún tipo de alteración cromosómica ya diagnosticada (hibridación in situ fluorescente en espermatozoides, cariotipos alterados, meiosis alterada en biopsia testicular). Por último, se excluyeron también parejas que se sometieron a tratamientos de FIV/ICSI con indicación de diagnóstico genético preimplantacional por fallo repetido de tratamientos de FIV/ICSI o por abortos de repetición, por ser más sensibles a presentar algún tipo de anomalía genética.

Sólo se incluyeron en el grupo de estudio las pacientes con transferencia embrionaria a las 72 h postpunción. De todas estas parejas, se seleccionaron las que el varón era no fumador al menos en los 6 meses anteriores al tratamiento. Después de esta selección obtuvimos un grupo de estudio de 300 pacientes que posteriormente fue dividido en 5 grupos, teniendo en cuenta la edad del varón: grupo 1, entre 25 y 30 años (21 pacientes); grupo 2, entre 31 y 35 años (134); grupo 3, entre 36 y 40 años (107); grupo 4, entre 40 y 45 años (25), y grupo 5, mayores de 45 años (13).

Estimulación ovárica y procedimientos de laboratorio

Las 300 pacientes que se sometieron a procedimiento de FIV/ICSI fueron estimuladas con protocolo largo con análogos (Synarel, Procrin), administrándose hormona foliculoestimulante (Gonal F o Puregon) y/o gonadotropina menopáusica humana (Menopur). A

todas se les administró gonadotropina coriónica humana (HCG) 7.500 35,5 h antes de la punción folicular.

En todos los casos, desde la recuperación de ovocitos hasta la evaluación de la calidad embrionaria, se siguió el protocolo normalizado de trabajo por el que se guía nuestro laboratorio.

Se trató cada caso con las técnicas de reproducción asistida (ICSI/FIV) más adecuadas, en función de las necesidades de cada pareja, no influyendo el uso de una u otra técnica en los resultados de los tratamientos³⁰.

Clasificación embrionaria

Se consideraron embriones de buena calidad los que el día 2 después de la recuperación ovocitaria presentaban de 2 a 4 células, menos de un 20% de fragmentación, tamaño celular idéntico o similar, citoplasmas sin gránulos o vacuolas y ausencia de multinucleación.

En día 3 pospunción los embriones se consideraron de buena calidad si tenían entre 6-8 células idénticas o similares, menos de un 20% de fragmentación, citoplasmas sin gránulos ni vacuolas y ausencia de multinucleación.

Parámetros estudiados

En este estudio se evaluó la cantidad de ovocitos recuperados en la punción folicular, así como su madurez, porcentajes de fecundación, porcentajes de embriones que llegaron a día +2 y día +3 y su calidad en ambos días. Todas las transferencias se realizaron en día +3. También se evaluaron las tasas de embarazo y aborto, considerándose que hay embarazo cuando el resultado del análisis de la hormona β -HCG fue positivo entre 12 y 14 días postransferencia, y más adelante se pudo confirmar ecográficamente la presencia de saco gestacional y latido fetal positivo. En este trabajo, la tasa de aborto está calculada como la suma de los positivos bioquímicos (tienen resultado positivo de la prueba de la β -HCG 14-16 postransferencia, pero disminuye su concentración posteriormente,

confirmándose la pérdida del embarazo con una prueba ecográfica) y los abortos espontáneos (pérdidas del embarazo tras la confirmación ecográfica de saco gestacional).

Análisis estadístico

Para las comparaciones entre 2 grupos se utilizó el test de comparación de medias t de Student, utilizando su equivalente no paramétrico, prueba U de Mann-Whitney, cuando el tamaño muestral de algún grupo fue inferior a 30. Para la comparación de más de 2 grupos y dado que siempre el tamaño muestral en alguno de ellos fue siempre inferior a 30, se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. El nivel de significación en todas las comparaciones fue del 5%.

RESULTADOS

Se incluyeron las 300 parejas que reunían los criterios de inclusión. Al separarlas según los grupos de edad masculina, encontramos que el grupo 1, que incluye los pacientes entre 25 y 30 años, consta de 21 pacientes (representa el 7% del total de la muestra). El grupo 2, donde están incluidos los pacientes de 31 a 35 años, representa el 44,7% con un total de 134 pacientes; el grupo de pacientes entre 36 y 40 años, grupo 3, incluye 107 pacientes (35,7%); el grupo 4, pacientes entre 41 y 45 años, incluye 25 pacientes, ocupando un 8,3% del total de la muestra y el grupo menos numeroso fue el grupo 5, con pacientes mayores de 45 años, que constó de 13 pacientes, un 4,3% del total de la muestra (tabla 1).

En los diferentes grupos se controló el promedio de ovocitos recuperados por paciente, y éste fue similar en los 5 grupos. En el grupo 1 se obtuvo una media de 12,66 ovocitos/paciente con una desviación estándar (σ) de 3,92; en el grupo 2 la media fue de 11,45 ($\sigma = 4,09$); en el grupo 3 fue de 11,38 ($\sigma = 3,63$); en el grupo 4 la media de ovocitos capturados fue de 11,80 ($\sigma = 3,09$), y en el grupo de mayores de 45 años la media de ovocitos recuperados fue de

TABLA 1. Características generales de la muestra, porcentajes de fecundación, desarrollo embrionario, tasas de embarazo y aborto

Edad (años)	25-30	31-35	36-40	41-45	> 45
n (%)	21 (7)	134 (44,7)	107 (35,7)	25 (8,3)	13 (4,3)
Ovocitos recuperados, media (σ)	12,66 (3,92)	11,45 (4,09)	11,38 (3,63)	11,80 (3,09)	11,53 (3,86)
% fecundación, media (σ)	66,89 (12,84)	67,18 (19,20)	65,68 (20,01)	70,86 (19,20)	70,30 (14,91)
% desarrollo embrionario, media (σ)	95,42 (11,46)	98,20 (5,61)	95,74 (11,85)	99,63 (1,81)	96,88 (6,32)
% embarazo, media	52,6	51,5	47,6	50	41,7
% aborto, media	40	14,4	20,4	33,3	20

σ = desviación estándar.

11,53 ($\sigma = 3,86$). Al someter estos datos a análisis estadístico, se obtuvo que no hay diferencias significativas en la media de ovocitos recuperados entre ninguno de los grupos, con una $p = 0,652$ (tabla 1).

Posteriormente, se procedió a analizar cómo se comportó la fecundación de estos ovocitos según el grupo de edad, y en este parámetro tampoco hay diferencias significativas entre los diferentes grupos ($p = 0,824$), obteniéndose en el grupo 1 un porcentaje de fecundación de un 66,89% ($\sigma = 12,84$), un 67,18% ($\sigma = 19,20$) en el grupo 2, un 65,68% ($\sigma = 20,01$) en el grupo 3, un 70,86% ($\sigma = 19,20$) en el grupo 4 y un 70,30% ($\sigma = 14,91$) en el grupo 5 (tabla 1).

El siguiente parámetro de estudio fue la evaluación del porcentaje de embriones que evolucionaron a día 2 posrecuperación ovocitaria. Del total de los ovocitos fecundados, en el grupo 1 evolucionó a embriones un 95,42% ($\sigma = 11,46$); este porcentaje fue del 98,20% ($\sigma = 5,61$) en el grupo 2; del 95,74% ($\sigma = 11,85$) en el grupo 3; del 99,63% ($\sigma = 1,81$) en el grupo 4, y en el grupo 5 fue del 96,88% ($\sigma = 6,32$), y no se hallaron diferencias significativas al realizar el análisis estadístico entre los distintos grupos de edad ($p = 0,197$) (tabla 1).

Otro de los análisis del estudio consistió en valorar el porcentaje de embriones que presentaban una buena calidad en día +2. En el grupo 1 se encontró un porcentaje del 58,31% ($\sigma = 30,50$) de embriones de buena calidad; en el grupo 2 del 57,90% ($\sigma = 31,76$); en el grupo 3 del 62,68% ($\sigma = 34,19$); en el grupo 4 del 71,52% ($\sigma = 27,07$), y en el grupo 5 el porcentaje fue del 67,65% ($\sigma = 27,09$) (tabla 2). Comparando los diferentes grupos de edad entre sí, se encontró una diferencia significativa, con $p < 0,05$, entre los grupos 2 y 4 ($p = 0,046$). Entre el resto de grupos no hay diferencias (tabla 3).

También se estudió el porcentaje de embriones de buena calidad en día +3. En este caso, en el grupo 1 se encontró que un 42,46% ($\sigma = 29,93$) de los embriones obtenidos eran de buena calidad; en el grupo 2 este porcentaje representa un 51,77% ($\sigma = 32,46$); en el grupo 3 hay un 50,61% ($\sigma = 29,66$); en el grupo 4 un 59,79% ($\sigma = 28,78$), y por último, en el grupo 5 fue del 39,08% ($\sigma = 28,53$) (tabla 2). Al comparar los grupos de edad entre sí sólo se encontró diferencia significativa entre los grupo 4 y 5, $p = 0,042$ (tabla 3).

Comparando el total de embriones de buena calidad en día +2 con día +3 se observó que en el primer grupo de edad hay una disminución del 15,85%, siendo ésta no significativa ($p = 0,097$); en el grupo 2 hay una disminución del 6,13%, siendo $p = 0,120$; en el tercer grupo se obtuvo una disminución media del 12,07% con una $p = 0,006$; en el grupo 4 la disminu-

TABLA 2. Comparación del porcentaje de embriones de buena calidad

Edad (años)	+2, media (σ)	+3, media (σ)	p
25-30	58,31 (30,50)	42,46 (29,93)	0,097
31-35	57,90 (31,76)	51,77 (32,46)	0,120
36-40	62,68 (34,19)	50,61 (29,66)	0,006*
41-45	71,52 (27,07)	59,79 (28,78)	0,144
> 45	67,65 (27,09)	39,08 (28,53)	0,015*

Prueba estadística t de Student.

* $p < 0,05$.

TABLA 3. Comparación intergrupos

	Embriones +2	Embriones +3	Embarazo	Aborto
1	0,956	0,219	0,874	0,123
	0,588	0,253	0,880	0,356
	0,127	0,052	0,890	0,907
	0,373	0,746	0,823	0,846
	0,263	0,773	0,642	0,543
2	0,046*	0,251	0,931	0,235
	0,287	0,176	0,727	0,755
	0,170	0,164	0,988	0,569
3	0,615	0,187	0,934	0,574
	0,680	0,042*	0,907	0,971

Prueba estadística χ^2 .

* $p < 0,05$.

ción es del 11,73% con una $p = 0,144$, y por último, en el grupo 5 la disminución es de un 28,57 con una $p = 0,015$. Se encontraron diferencias significativas en los grupos 3 y 5 (tabla 2).

Por último, los resultados obtenidos sobre las tasas de embarazo y aborto son de un 52,6% de embarazo con un 40% de aborto en el grupo 1; en el grupo 2 se obtuvo un 51,5% en la tasa de embarazo y un 14,4% en la de aborto; en el grupo 3 fue de un 47,6 y 20,4%, respectivamente, y en el grupo 4 un 50% de embarazo y un 33,3% de tasa de aborto, por último, el grupo de mayor edad, el grupo 5, presentó un 41,7 y un 20%, respectivamente. Se consideró en ambas tasas un intervalo de confianza del 95% (tabla 1). Analizando estos datos, no se observan diferencias significativas entre los grupos estudiados en ninguna de las 2 tasas (tabla 3).

DISCUSIÓN

Basándonos en nuestros resultados, se puede concluir que el envejecimiento masculino no afecta a la calidad embrionaria, aunque para poder confirmar estos datos creemos que se tendría que ampliar el grupo de estudio, sobre todo en los grupos 1 (25-30), 4 (41-45) y 5 (> 45).

Es difícil llegar a conocer el efecto masculino obviando el efecto femenino, al estar los 2 fuertemente relacionados. En este estudio se ha conseguido controlar los posibles efectos femeninos con estrictos criterios de inclusión en la selección de pacientes. Por contra, como es lógico, esta limitación ha reducido sensiblemente el tamaño de los grupos de estudio.

La mayoría de trabajos que tratan acerca de la edad masculina, se basan en datos de una población general^{11,12,14,21,31}. En nuestro caso, nos centramos en pacientes que recurren a nuestro centro por problemas de infertilidad. Este hecho también hace que sea difícil ampliar el grupo 5, ya que son minoría las parejas de edad avanzada que deciden someterse a un tratamiento de reproducción asistida y que, además, cumplen los criterios que hemos exigido para la mujer en este estudio. La mayoría de estos casos son de ovodonación, pero aun así son pocos.

Por otra parte, también es lógico que el grupo 1 (25-30) sea minoritario, primero por cuestiones sociales, ya que la paternidad cada vez se retrasa más, y segundo porque las parejas esperan un tiempo antes de acudir a las técnicas de reproducción.

La mayoría de trabajos que estudian el efecto de la edad masculina tratan acerca de los efectos deletéreos del envejecimiento. Así, está muy estudiado como la calidad seminal disminuye con la edad. Varios estudios describen una disminución del volumen de eyaculado, así como también de la motilidad y la motilidad progresiva^{11,12}. Esta disminución va acompañada del aumento de la probabilidad de hallar valores anómalos de motilidad y de volumen. En cuanto a la concentración de espermatozoides y el recuento total de éstos, parecen no verse afectadas por el aumento de la edad^{11,12}. Esta disminución de la calidad seminal se puede deber a un aumento en la incidencia de infecciones urogenitales, una acumulación de sustancias tóxicas o alteraciones anatómicas y funcionales en la vía seminal (testículos, epidídimo)³², y es predictiva de problemas de fertilidad para varones que eligen retrasar la paternidad. Esto sugiere una explicación para los resultados obtenidos anteriormente en otros estudios que describen una disminución de las tasas de embarazo y un aumento del tiempo para conseguirlo a medida que aumenta la edad de la pareja^{3,33-35}.

En nuestro caso, el estudio se reduce a parejas que acuden a nuestro centro para someterse a técnicas de reproducción asistida; por tanto, esta disminución de la calidad seminal con el aumento de edad masculina queda compensada por el uso de las técnicas de reproducción necesarias (ICSI/FIV). Está demostrado que no hay diferencias significativas en tasas de implantación ni embarazo con utilización de ICSI en OAT frente a FIV/normozoospérmicos (NZ) frente a ICSI/NZ³⁰.

En un estudio previo, De la Rochebrochard y Thonneau³⁶ muestran una disminución de la efectividad de la técnica de FIV convencional al aumentar la edad paterna cuando la paciente es mayor de 35 años, no así cuando la mujer es menor de 35 años. En nuestro estudio se ha eliminado este posible factor que distorsionaría los resultados seleccionando únicamente parejas en las que la mujer es menor de 35 años.

Con el aumento de la edad masculina también se ve afectada la integridad del ADN en los espermatozoides^{14,37}, debido probablemente al aumento del estrés oxidativo en los tractos reproductores^{15,16} y a una disminución de la efectividad de las funciones apoptóticas durante la espermatogénesis^{17,18}.

Muchos autores describen un aumento de las complicaciones durante la gestación y en la descendencia relacionadas con el aumento de la edad paterna, como el aumento de la muerte fetal y neonatal^{38,39}, abortos^{36,40}, embarazos pretérmino^{24,25}, aumento de síndrome de Down^{24,41,42}, preeclampsia⁴³, epilepsia⁴⁴, esquizofrenia^{45,46} y leucemia linfática aguda⁴⁷. Estas complicaciones se pueden deber a cambios genéticos en las células germinales asociados al aumento de la edad^{24,43,46,48,49}. Estos cambios genéticos, como mutaciones de novo o alteraciones del *imprinting*, se pueden deber tanto a factores biológicos (acumulación de un mayor número de mutaciones en las espermatogonias durante el continuo proceso de división celular) como a la acumulación de efectos nocivos ambientales (tabaco, alcohol, sustancias tóxicas ambientales, etc.)²⁴.

En algunos estudios^{50,51}, se ha comprobado que una dieta rica en antioxidantes, como vitaminas C y E, y micronutrientes puede mejorar considerablemente la calidad seminal, posiblemente disminuyendo el daño oxidativo. Éste podría ser un buen tratamiento para contrarrestar los efectos del envejecimiento masculino.

Por otra parte, hay muchos estudios que afirman que la edad masculina no interviene en las tasas de fecundación, embarazo, implantación ni desarrollo embrionario, tanto en modelos de ovodonación como en pacientes sometidos a tratamientos de técnicas de reproducción asistida^{13,52-55}. Nuestros resultados ratifican estas afirmaciones en lo que se refiere a tasas de fecundación, desarrollo embrionario y embarazo, y tampoco encontramos diferencias significativas en las tasas de aborto. Además, hemos encontrado que no hay una relación directa entre la edad masculina y la obtención de buenos embriones, tanto en día 2 como en 3 pospunción. Al comparar estadísticamente los grupos entre ellos, observamos que algunos muestran diferencias significativas en el porcentaje de embriones de buena calidad en día 2 y en día 3, respectiva-

mente. Creemos que esta diferencia puede deberse a la desigualdad en el número de pacientes en cada grupo de edad.

Al evaluar la evolución embrionaria de día 2 a día 3, se obtiene una clara disminución del porcentaje de embriones de buena calidad, independientemente de la edad. Esto sugiere la manifestación del efecto paterno en todos los embriones a partir del estadio de 4-8 células en humanos, momento en el que se empieza a activar la expresión del genoma embrionario^{56,57}. Es bien conocido que los 2 primeros ciclos de división embrionaria están controlados por genes maternos y que el efecto paterno no empieza hasta el estadio de 4 células, aunque el mayor efecto deletéreo en la capacidad de desarrollo embrionario no se observa hasta la formación del blastocisto.

Esta disminución en la calidad embrionaria se hace más evidente a partir de 36 años. Quizá en los primeros grupos de edad no se encuentra este efecto negativo debido al bajo número de pacientes que los forman, y a que estos grupos de pacientes pueden presentar un menor número de alteraciones en la línea germinal, puesto que han completado un menor número de divisiones mitóticas y han presentado una menor exposición a posibles efectos externos nocivos.

Como se ha comentado anteriormente, en la población general el aumento de la edad paterna aumenta la infertilidad y los resultados adversos durante la gestación y la descendencia. Las parejas que se someten a tratamientos de reproducción asistida solucionan parcialmente los efectos desfavorables que produce el envejecimiento masculino.

Se deberían seguir estudiando los posibles efectos paternos en la calidad embrionaria, especialmente con modelos de ovodonación, y ampliar los grupos de estudio para evaluar mejor su influencia sobre el resultado reproductivo.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos reconocer el apoyo de Merck Serono, especialmente a Joan Bargalló i Noves y a Marco Antonio Menabrito, por su colaboración en este trabajo.

Bibliografía

- Hull MGR, Fleming CF, Hughes CO, McDermott A. The age related decline in female fecundity-a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1996;65:783-90.
- Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in vitro fertilization treatment. *Lancet*. 1996;348:1402-6.
- Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of paternal age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1998;13:334-8.
- Angell RR. Aneuploidy in older women. Higher rates of aneuploidy in oocytes from older women. *Hum Reprod*. 1994;9:1199-200.
- Munné S, Alikan M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology: development rates and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril*. 1995;64:382-91.
- Joffe M, Li Z. Male and female factors in fertility. *Am J Epidemiol*. 1994;140:921-9.
- Lansac J. Is delayed childbearing a good thing? *Hum Reprod*. 1995;10:1033-5.
- Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2,193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med*. 1982;306:404-6.
- Newcomb WW, Rodríguez M, Johnson JW. Reproduction in the older gravida. A literature review. *J Reprod Med*. 1991;36:839-45.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320:1708-12.
- Eskenazi B, Wyrobek AJ, Sloter E, Kidd SA, Moore L, Ypung S, et al. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod*. 2003;18:447-54.
- Sloter E, Schmid TE, Marchetti F, Eskenazi B, Nath J, Wyrobek AJ. Quantitative effects of male age on sperm motion. *Hum Reprod*. 2006;21:2868-75.
- Bellver J, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;17:595-604.
- Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, et al. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Hum Reprod*. 2007;22:180-7.
- Barnes CJ, Hardman WE, Maze GL, Lee M, Cameron IK. Age-dependent sensitization to oxidative stress by dietary fatty acids. *Aging (Milano)*. 1998;10:445-62.
- Barroso G, Moshedi M, Oehninger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod*. 2000;15:1338-44.
- Brinkworth MH, Weinbauer GF, Bergmann M, Nieschlag E. Apoptosis as a mechanism of germ cell loss in elderly men. *Int J Androl*. 1997;20:222-8.
- Print CG, Loveland KL. Germ cell suicide: new insights into apoptosis during spermatogenesis. *Boiessays*. 2000;22:423-30.
- Johnson L, Petty CS, Neaves WB. Influence of age on sperm production and testicular weights in men. *J Reprod Fertil*. 1984;70:211-8.
- Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*. 1997;11:289-309.
- Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod*. 2000;15:1703-8.
- Kidd SA, Eskenazy B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2001;75:237-48.
- De la Rochebrochard E, De Mouzon J, Thépot F, Thonneau P; and FIVNAT Association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril*. 2006;85:1420-4.
- Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Basso O, Olsen J. Paternal age and preterm birth. *Epidem*. 2005;16:259-62.
- Astolfi P, Pasquale AD, Zonta LA. Paternal age and preterm birth in Italy 1990 to 1998. *Epidem*. 2006;17:218-21.
- Reichman NE, Teiler JO. Paternal age as a risk factor for low birthweight. *Am J Public Health*. 2006;96:862-6.
- Sun Y, Vestergaard M, Zhu JL, Madsen KM, Olsen J. Paternal age and Apgar scores of newborn infants. *Epidemiol*. 2006;17:473-4.
- Vendrell JM, García F, Veiga A, Calderón G, Egozcue S, Egozcue J, et al. Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia. *Hum Reprod*. 1999;14:375-8.
- Egozcue S, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, Barri PN, et al. Increased incidence of meiotic anomalies in oligoasthenozoospermic males preselected for intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17:307-9.

30. Oehninger S, Chaturvedi S, Toner J, Morshedi M, Mayer J, Lanzendorf S, et al. Semen quality: is there a paternal effect on pregnancy outcome in in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection? *Hum Reprod.* 1998;13:2161-4.
31. Chen X, Wen S, Krewski D, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Paternal age and adverse birth outcomes: teenager or 40+, who is at risk? *Hum Reprod.* 2008;23:1290-6.
32. Kuhnhert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update.* 2004;10:327-39.
33. Abramsson L. On the investigation of men from infertile relations. A clinical study with special regard to anamnesis, physical examination, semen, hormone and chromosome analyses, from men with non-“normal” semen. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1998;113:1-47.
34. Dufot B, Spira A, Feneux D, Jouannet P. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. II. Study of clinical characteristics-practical consequences. *Int J Androl.* 1998;11:395-404.
35. Brzeczkff PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod.* 1998;13:2110-4.
36. De la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002;17:1649-56.
37. Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, Arnheim N, Tiemann-Boege I, Jabs EW, et al. Advancing male age increase the frequencies of sperm with DNA fragmentation and certain gene mutations, but not aneuploidies or diploidies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:9601-6.
38. Andersen AN, Hansen KD, Andersen PK, Smith GD. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:1214-22.
39. Gourbin C. Foetal mortality, infant mortality and age of parents. An overview. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2005;53 Spec N.º 2: 2881-6.
40. Slama Y, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol.* 2005;161:816-23.
41. Fisch H, Hyun G, Golden R, Hensle TW, Olsson CA, Liberson GL. The influence of paternal age on Down Syndrome. *J Urol.* 2003;169:2275-8.
42. Yang Q, Wen SW, Leader A, Chen XK, Lipson J, Walker M. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum Reprod.* 2006;22:696-701.
43. Harlap S, Paltiel O, Deutsch L, Knaanie A, Masalha S, Tiram E. Paternal age and preeclampsia. *Epidemiol.* 2002;13:660-7.
44. Vestergaard M, Mork A, Madsen KM, Olsen J. Paternal age and epilepsy in the offspring. *Euro J Epidemiol.* 2005;20: 1003-5.
45. Malaspina D, Harlap S, Fenning S. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen.* 2001;58:361-7.
46. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, et al. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population. *Schizophr Res.* 2005;76:337-42.
47. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunel KJ. Case-control study of paternal age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1428-37.
48. Choi JY, Lee KM, Park SK, Noh DY, Ahn SH, Yoo KY, et al. Association of paternal age at birth and the risk of breast cancer in offspring: a case control study. *BMC Cancer.* 2005;5:143.
49. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:1026-32.
50. Conhairs FH, Christophe AB, Zalata AA, Dhooge WS, Mahmoud AM, Depuydt CE. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000;63:159-65.
51. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Sloter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod.* 2005;20:1006-12.
52. Haidl G, Jung A, Schill WB. Aging and sperm function. *Hum Reprod.* 2005;20:11:558-60.
53. Gallardo E, Simon C, Levy M, Guanes PP, Remohí J, Pellicer A. Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril.* 1996;66:260-4.
54. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:818-22; discusión, 822-4.
55. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2008;90:97-103.
56. Tesarik J, Kpecny V, Plachot M, Mandelbaum J. Activation of nucleolar and extranucleolar RNA synthesis and changes in the ribosomal content of human embryos developing in vitro. *J Reprod Fertil.* 1986;78:463-70.
57. Braude P, Bolton V, Moore S. Human gene expression first occurs between the four and eight-cell stages of preimplantational development. *Nature.* 1988;332:459-61.