



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N° 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

*CONCENTRACIÓN SÉRICA DE HORMONA ANTI-MÜLLERIANA EN
MUJERES CON Y SIN MIOMATOSIS UTERINA*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. JENIFER ALEJANDRA BUSTAMANTE MENDOZA



TUTOR

DR. SEBASTIÁN CARRANZA LIRA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N° 4 “LUIS CASTELAZO AYALA”**

T E S I S

***CONCENTRACIÓN SÉRICA DE HORMONA ANTI-MÜLLERIANA EN
MUJERES CON Y SIN MIOMATOSIS UTERINA***

**DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
DIRECTOR GENERAL**

**DR. CARLOS EMIRO MORÁN VILLOTA
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. SEBASTIÁN CARRANZA LIRA
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
TUTOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

A *Dios* por permitirme llegar hasta donde estoy.

A mis padres *Alejandro* y *Magdalena*, por ser mi guía y mi ejemplo a seguir, por su apoyo incondicional y su devoción, gracias ayudarme a cumplir mi sueño, no lo hubiera logrado sin ustedes. Los adoro.

A *Juan Antonio*, por ser mi sol y mi compañero, por estar en las buenas y en las malas, por todos los momentos maravillosos que me has dado, gracias por tu amor, tu paciencia y tu ternura. Te amo.

A *Ana Sofía*, por ser mi inspiración y mi fortaleza, por hacer de mi residencia una experiencia única y especial, porque ahora formas parte de mi vida. Te llevo siempre en mi mente y en mi corazón.

A *Angélica* y *Luis* por ser mis confidentes y amigos, por la palabra de aliento cuando más la necesito. Son los mejores hermanos. Siempre juntos.

A todos mis amigos y compañeros; a la *Guardia B* y a todos mis maestros de la HGO4; porque formaron parte de esta aventura, gracias por las enseñanzas, siempre se quedarán en mis recuerdos.

A todas las personas que colaboraron e hicieron este proyecto posible. Gracias.

COLABORADORES

Dr. Sebastián Carranza Lira

Dr. Alfredo Leños Miranda

Dra. Inova Campos Galicia

Dr. Isaías Estrada Moscoso

Dra. Jenifer Alejandra Bustamante Mendoza

QFB. Rosario Chan Verdugo

MC. María del Pilar Ramos Godínez

QFB. Guadalupe Moncada Claudio

QFB. María de Lourdes Peña Torres

ÍNDICE

Resumen.....	6
Antecedentes.....	7
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	14
Materiales y métodos.....	15
Análisis estadístico.....	21
Aspectos éticos.....	22
Ámbito geográfico.....	23
Recursos.....	24
Resultados.....	26
Discusión.....	28
Conclusión.....	30
Anexos.....	31
Bibliografía.....	37

RESUMEN

Introducción. La hormona anti-mülleriana (AMH) es una glicoproteína que participa en la involución de las estructuras müllerianas (que dan origen al útero, salpinges, cérvix y vagina). La etiopatogenia de la miomatosis uterina es multifactorial. Al momento no se sabe cuál es la relación en la concentración de la AMH y la miomatosis uterina.

Objetivo. Determinar si existen diferencias entre las concentraciones séricas de AMH en mujeres con y sin miomatosis uterina.

Materiales y métodos. Se estudiaron un total de 60 mujeres (30 pacientes con miomatosis uterina y 30 mujeres sin miomatosis uterina). El diagnóstico de miomatosis uterina se confirmó por estudio histopatológico. Las mujeres sin miomatosis uterina fueron pareadas por edad y día del ciclo menstrual. La determinación sérica de AMH fue realizada por ELISA.

Resultados. La edad media entre los grupos de mujeres con y sin miomatosis uterina fue similar (41.8 ± 5.6 años vs. 41.4 ± 5.7 años, respectivamente [$p=0.78$]). No se encontró diferencias en el índice de masa corporal (28.1 ± 4.3 vs. 28.0 ± 3.3 , respectivamente [$p=0.93$]). En cambio, las concentraciones séricas de AMH fueron significativamente menores en las pacientes con miomatosis uterina comparadas con las mujeres sin miomatosis uterina (1.02 ± 2.1 ng/ml vs. 2.3 ± 2.1 ng/ml, $p=0.27$).

Conclusiones. Las pacientes con miomatosis uterina presentan concentraciones séricas de AMH significativamente menores que las mujeres sin miomatosis uterina. Se requieren más estudios para establecer una relación causal entre la AMH y la miomatosis uterina.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La hormona anti-mülleriana (AMH) es una glicoproteína que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β . En la mujer adulta es producida exclusivamente por las células de la granulosa de los folículos ováricos.¹ El gen de la AMH y su receptor se encuentran en el cromosoma 19p13.3.²

La AMH actúa a través de su receptor específico AMH-RII y otro inespecífico AMH-RI reclutado por el primero con el que forma un heterodímero. El AMH-RII es una proteína con dos sitios de N-glicosilación y tres dominios: extracelular, transmembrana e intracelular. Actúa a través de una serina/treonina cinasa por mecanismos de fosforilación. El receptor tipo I es compartido con otros miembros de la familia TGF.³ Luego de la unión del ligando a la unidad AMH tipo II, el tipo I es incluido en el complejo y fosforilado en su extremo intra-citoplasmático. El sector fosforilado se trasloca al núcleo donde regula la expresión génica.

La función propuesta es inhibir el reclutamiento inicial de los folículos primordiales, durante las fases iniciales de crecimiento y diferenciación folicular del ciclo ovárico mensual. Se sabe que la producción de AMH aumenta de forma significativa del estadio primario a los antrales tempranos,^{4,5} y disminuyen durante el proceso final de maduración folicular.^{6,7} Durante la fase lútea se ha visto un incremento de la AMH probablemente secundario a una pequeña cuenta folicular, pero sin relación con las concentraciones de estradiol y progesterona.⁸

Los folículos que se encuentran en estadios más avanzados de desarrollo no expresan AMH o AMH RII y luego de la menopausia su expresión decrece.⁹ Los folículos mayores de 8 mm no expresan AMH, los folículos antrales con diámetro de 2 mm los cuales secretan cantidades significativas no pueden ser medidos por ultrasonografía, lo que explica las concentraciones constantes de AMH durante un ciclo menstrual espontáneo a pesar del folículo dominante.¹⁰

Las concentraciones en suero de AMH pueden modificarse por diversos motivos, por ejemplo: estas disminuyen en la peri menopausia,¹¹ son menores en la mujer obesa,¹² mayores en aquellas con ovarios poliquísticos,¹³ siendo mayor este incremento cuando existe hiperandrogenismo.^{14,15} Sin embargo la disminución de peso no se acompaña de disminución en las concentraciones de AMH,¹⁶ pero si cuando se administra metformina (Piltonen), y anticonceptivos orales combinados.¹⁷

Los leiomiomas son tumores benignos de músculo liso que se originan del miometrio. Su frecuencia es variable llegando del 20 al 70%.¹⁸

Los miomas pueden ser asintomáticos o bien ocasionar síntomas debidos al efecto de masa o bien sangrados abundantes llevando a la mujer a la anemia.

Histológicamente los leiomiomas son tumores redondos, aperlados, firmes, de consistencia ahulada y al corte presentan una superficie arremolinada.¹⁸ Los leiomiomas están separados del tejido miometrial periférico por una capa de tejido conectivo. Microscópicamente contienen células alargadas de músculo liso agregadas en manojos arremolinados que se intersecan en ángulos rectos con

otras. La actividad mitótica es rara y su presencia sirva para diferenciarlo del leiomioma.¹⁹

Los leiomiomas pueden sufrir distintos tipos de degeneración. Los leiomiomas poseen una menor densidad arterial comparada con el miometrio circundante y no existe una organización vascular intrínseca.²⁰ Cada mioma se origina de un solo miocito progenitor.²¹

La mutación primaria que inicia la tumorigénesis es desconocida. Los leiomiomas son tumores sensibles a estrógeno y progesterona por lo que se desarrollan en los años reproductivos y disminuyen después de la menopausia. Los esteroides sexuales median su efecto por la estimulación o inhibición de la transcripción o producción de factores de crecimiento celular. Los leiomiomas por si mismos crean un ambiente hiperestrogénico que parece ser requisito para su crecimiento y mantenimiento. Al comparar con el miometrio normal los leiomiomas contienen una mayor densidad de receptores a estrógenos lo que resulta en una mayor unión del estradiol. Además los leiomiomas convierten en menor proporción el estradiol a estrona.^{22,23} Además se ha descrito que los leiomiomas tienen una mayor concentración de la aromatasa citocromo P450 que los miocitos normales.

El papel de la progesterona en el leiomioma es menos claro ya que se han observado efectos estimulantes e inhibitorios. Por ejemplo las progestinas exógenas han mostrado limitar el crecimiento.^{24,25}

El uso de medroxiprogesterona se ha asociado con menor incidencia de desarrollo de leiomiomas.²⁶ El uso de la antiprogestina, mifepristone (RU486), induce atrofia

en la mayoría de los leiomiomas lo que habla de un efecto estimulante de la progesterona.²⁷ Asimismo el uso de terapia con progestina junto con análogos de GnRH se asocia con el crecimiento de los miomas.²⁸

Dado que la AMH interviene en la involución de las estructuras müllerianas, que como es sabido darán lugar entre otras al útero y ya que en la literatura no existen informes sobre las concentraciones séricas de AMH en mujeres con miomatosis uterina comparado con mujeres sanas de ahí el motivo de este estudio.

JUSTIFICACIÓN

Los leiomiomas uterinos son una entidad frecuente y la AMH interviene en la involución de los conductos de Müller y por lo tanto de las estructuras dependientes. El saber si las concentraciones séricas de AMH se encuentran en menor cantidad en mujeres con miomatosis uterina podría servir para explicar la génesis de esta enfermedad.

No se sabe cómo se encuentran las concentraciones séricas de AMH en mujeres con miomatosis uterina en comparación con mujeres sanas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La concentración sérica de hormona anti-mülleriana será menor en mujeres con miomatosis uterina en comparación con mujeres sanas?

HIPÓTESIS

Las mujeres con miomatosis uterina tienen menor concentración sérica de hormona anti-mülleriana en comparación con mujeres sanas.

OBJETIVO

Determinar si existen diferencias en las concentraciones séricas de la hormona anti-mülleriana en mujeres con y sin miomatosis uterina.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Mujeres a las que se les realizó histerectomía total abdominal por el diagnóstico de miomatosis uterina.

Mujeres sin miomatosis uterina como grupo control en quienes se descartó patología uterina y/o anexial.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dado que no existen antecedentes se estudiaron un total de 30 casos como estudio piloto.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres premenopáusicas con miomas uterinos.

Mujeres premenopáusicas sin patología uterina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres en quienes no se confirme el diagnóstico de miomatosis uterina por estudio histopatológico.

Mujeres con patología miometrial intercurrente.

CRITERIOS DE ELMINACIÓN

Cuando la muestra de suero para la determinación de hormona anti-mülleriana sea insuficiente.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO

1. Miomatosis uterina.

- Definición operativa. Miomatosis uterina confirmada por estudio histopatológico.
- Escala de medición: Nominal
- Categoría de la variable:
 1. Mujeres con miomatosis
 2. Mujeres sin miomatosis

2. Concentración de hormona anti-mülleriana.

- Definición operativa. La concentración de AMH se midió por ELISA.
- Escala de medición: Cuantitativa continua
- Categoría de la variable: ng/ml.

3. Índice de masa corporal.

- Definición operativa. Relación entre peso y talla obtenida por la fórmula:
peso / talla².
- Escala de medición: Cuantitativa
- Categoría de la variable: kg/m².

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluyeron 30 pacientes premenopáusicas con diagnóstico clínico y de imagen (ultrasonográfico) de miomatosis uterina a quienes se les realizó histerectomía total abdominal. Se les tomó una muestra de sangre periférica al momento de canalizar a la paciente, para su posterior análisis para la determinación de AMH por ensayo inmuno - enzimático (ELISA)

Se tomó muestra de sangre periférica a mujeres sanas, a quienes previamente se realizó ultrasonido pélvico para descartar patología uterina y/o anexial. Las muestras de las pacientes con miomatosis uterina fueron comparadas con las muestras de mujeres sin miomatosis uterina, pareados por edad y por día del ciclo menstrual.

Las determinaciones de la hormona anti-mülleriana fueron realizadas por la técnica de ELISA utilizando para ello un estuche comercial (EIAab Wuhan, China), siguiendo las instrucciones de los fabricantes. Brevemente, la placa de 96 pozos esta sensibilizada con un anticuerpo monoclonal anti-AMH. Se añaden a los pozos los estándares y muestras (100 µl) y se incuba por dos horas a 37 °C. Se aspiran las muestras de cada pozo y se les adiciona 100 µl de un anticuerpo policlonal de conejo anti-AHM conjugado a biotina y se incuba la placa por 60 minutos a 37 °C. Posteriormente, se lava y aspira cada pozo 3 veces y se agregan 100 µl de un conjugado de avidina conjugado a peroxidasa (HRP) y se incuba a 37 °C por 60 minutos. Los pozos se lavan y aspiran por 5 veces y se les adiciona 100 µl del cromógeno tetrametilbenzidina (TMB) y se deja incubando a temperatura ambiente

por 30 min., la reacción es detenida por la adición de ácido sulfúrico 2N. La lectura de la placa se realizó en un lector de placas de ELISA con una longitud de onda de 450 nm.

Recolección de muestras y almacenamiento

Se colectaron 5 ml de sangre en un tubo separador de suero, la cual se dejó coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos, posteriormente el suero se separó por centrifugación durante 15 minutos aproximadamente a 1000 x g, se eliminó el suero y se guardaron 3 alícuotas a -20°C.

Preparación de reactivos

Amortiguador - Si se formaron cristales en el concentrado, se calentó a temperatura ambiente y se mezcló suavemente hasta que los cristales se disolvieron completamente. Se diluyó 30 ml de amortiguador concentrado en agua desionizada o destilada para preparar 750 ml de solución de lavado.

Solución estándar – Se reconstituyó el estándar con 0,5 ml de disolvente de muestras. Esta reconstitución produce una solución madre de 50 ng/ml. Se agitó suavemente durante unos 10 minutos antes de realizar diluciones en serie. El estándar sin diluir sirve como el estándar más alto (50 ng / ml). El diluyente de muestra sirve como el patrón cero (0 ng / ml).

Reactivo de Detección A y B – Se diluyó a la concentración de trabajo con un diluyente de ensayo A o B (1:100), respectivamente.

Especificidad

Este ensayo reconoce AMH humana natural y recombinante. No se observó reactividad cruzada o interferencia significativa.

Sensibilidad

La dosis mínima detectable de AHM humana es típicamente inferior a 0.195 ng/ml, y el coeficiente de variación intra-ensayo fue de 3.4%.

La sensibilidad de este ensayo, o límite inferior de detección se definió como la concentración más baja detectable que podía diferenciarse de cero.

Rango de detección

0.78 -50 ng/ml. Las concentraciones de la curva estándar que se utilizan para el ELISA fueron de 50 ng/ml, 25 ng/ml, 12.5 ng/ml, 6.25 ng/ml, 3.12 ng/ml, 1.56 ng/ml, 0.78 ng/ml.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación entre los grupos en cuanto a edad, peso, talla, índice de masa corporal y concentraciones de AMH se realizó con prueba t de student para muestras independientes, dada la distribución de la muestra.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio que no implica riesgos adicionales al procedimiento quirúrgico que se va a realizar, es voluntario, confidencial, sin costo para la paciente y sin compensación monetaria por su participación. Posee como beneficios obtener información sobre sus niveles hormonales. Si la paciente decide abandonar el estudio, eso no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará sus consultas médicas actuales ni futuras en HGO No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. Se firmó una carta de consentimiento informado para participar en un estudio de investigación (Anexo 3), previo a la toma de las muestras, la cual se encuentra apegada a los códigos internacionales para la investigación en seres humanos.

Este proyecto fue sometido al comité local de investigación en salud (CLIS) y fue autorizado con número de registro: **R-2011-3606-8** (Anexo 4).

ÁMBITO GEOGRÁFICO DONDE SE DESARROLLÓ LA INVESTIGACIÓN

Servicio de Gineco-endocrinología y Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. México DF, UMAE; HGO No. 4 “Luis Castelazo Ayala”

RECURSOS

Humanos

Investigadores.

Médico residente de 4° año.

Médicos del servicio de Ginecología.

Médicos del servicio de Patología.

Químicas Fármaco-biólogas

Materiales

Estuche comercial para la terminación de AMH en suero.

Financiamiento

Se utilizaron recursos del proyecto FIS/IMSS/PROT/267.

Factibilidad

El estudio es factible dado que diariamente en el hospital se realizan al menos cuatro histerectomías por miomatosis uterina. Además se cuenta con los recursos humanos y materiales para su realización.

RESULTADOS

Como fue de esperarse, la edad media entre los grupos de mujeres con y sin miomatosis uterina fue similar (41.8 ± 5.6 años vs. 41.4 ± 5.7 años, respectivamente [$p=0.78$]). No se observó una relación directa entre la edad y las concentraciones séricas de AMH.

El día del ciclo en que se tomó la muestra fue en promedio para el grupo de pacientes con miomatosis uterina de 35.2 ± 39.7 , mientras que para el grupo de mujeres sin miomatosis uterina fue de 25.3 ± 25.7 .

No se encontraron diferencias significativas el peso, en la talla ni en el índice de masa corporal para los grupos con y sin miomatosis uterina.

Para el grupo de pacientes con miomatosis uterina el peso fue parecido (66.6 ± 10.9 kg vs. 67.3 ± 9.23 kg respectivamente [$p=0.81$]). La talla fue semejante en ambos grupos ($1.5 \pm .05$ m vs. $1.53 \pm .06$ m respectivamente [$p=0.52$]).

De igual forma no se encontraron diferencias en el índice de masa corporal (IMC) (28.1 ± 4.3 vs. 28.0 ± 3.3 , respectivamente [$p=0.93$]). No se observó una relación directa entre el IMC y las concentraciones séricas de AMH.

En cambio, las concentraciones séricas de AMH fueron significativamente menores en las pacientes con miomatosis uterina comparadas con las mujeres sin miomatosis uterina (1.02 ± 2.1 ng/ml vs. 2.3 ± 2.1 ng/ml [$p=0.27$]).

TABLA 1

Variables	Grupo con miomatosis	Grupo sin miomatosis	p
Edad	41.8±5.6	41.4±5.7	.777
Día del ciclo	35.2±39.7	25.3±25.7	.286
Peso	66.6±10.9	67.3±9.23	.817
Talla	1.5±.05	1.53±.06	.521
IMC	28.1±4.3	28.0±3.3	.925
AMH	1.02±2.1	2.3±2.1	.027

DISCUSIÓN

La hormona anti-mülleriana, también llamada factor inhibidor mülleriano participa durante la embriogénesis en la involución de las estructuras müllerianas en fetos masculinos, mientras que en fetos femeninos da origen al útero, salpinges, cérvix y vagina. En las mujeres a partir de la pubertad se encuentran niveles séricos detectables y se ha encontrado que es responsable de inhibir el reclutamiento inicial de los folículos primordiales, durante las fases iniciales de crecimiento y diferenciación folicular del ciclo ovárico mensual. Coincidimos con lo reportado en la literatura en relación al incremento de la AMH durante la fase lútea en mujeres sin miomatosis, mismo que no se presentó en las pacientes con miomatosis uterina.

Actualmente no se han encontrado artículos publicados sobre cuál es la relación entre concentración de la AMH y la miomatosis uterina. Con los resultados obtenidos confirmamos la hipótesis, ya que encontramos que las concentraciones séricas de AMH fueron significativamente menores en las pacientes con miomatosis uterina comparadas con las mujeres sin miomatosis uterina, aún no sabemos si tiene implicación en la génesis de la enfermedad, debido a que la miomatosis uterina es multifactorial y por el momento no podemos determinar con precisión una relación de causa-efecto, por lo que se requieren de estudios más específicos a nivel molecular.

Se ha reportado que las concentraciones en suero de AMH presentan un decremento directamente relacionado con la edad, y que algunas causas como la peri menopausia y la obesidad pueden disminuir sus niveles séricos. Sin embargo en este estudio no encontramos una relación directa con la edad ni con el IMC, probablemente debido al tamaño de muestra.

La deficiencia principal del estudio es que si bien encontramos una relación entre la disminución de la concentración sérica de la AMH y la presencia de miomatosis uterina no podemos establecer una causa-efecto.

CONCLUSIÓN

Las pacientes con miomatosis uterina presentan concentraciones séricas de AMH significativamente menores que las mujeres sin miomatosis uterina. Se requieren más estudios para establecer una relación causal entre la AMH y la miomatosis uterina.

ANEXOS

Anexo 1. CRONOGRAMA DEL PROYECTO

ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Redacción de protocolo de investigación.	xx	xx										
Revisión de protocolo en el comité.			xx									
Trabajo de campo (recolección de datos).				xx	xx	xx						
Trabajo de laboratorio.							xx	xx				
Análisis de los resultados.									xx			
Redacción de resultados.										xx	xx	
Presentación de reporte final.												xx

Anexo 2. HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Afiliación: _____

Edad: _____ Teléfono: _____

Ciclos: _____ x _____ FUM: _____

Día del ciclo: _____ Fecha de cirugía: _____

Peso: _____ Talla: _____

IMC: _____

Concentración en suero de AMH: _____

Anexo 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.

El propósito de esta carta es darle la información necesaria para que usted decida su participación en el estudio.

Propósito de estudio: Se le ha pedido participar en un estudio que se está realizando en mujeres con miomatosis uterina en quienes se realizará histerectomía.

Procedimiento del estudio: Si decido participar se me tomará una muestra de sangre y se estudiará una parte del útero una vez extirpado.

Riesgo del estudio: Yo comprendo que no existe riesgo con la toma de muestra de la sangre y sólo puede haber un poco de dolor. El estudio del útero no conlleva riesgo alguno para mí.

Beneficios del estudio: Se me ha explicado que puede haber beneficios para mí como es el saber cómo se encuentran mis hormonas.

Costo: Yo comprendo que no pagaré nada por participar en éste estudio y que los estudios que se realizarán no implicarán ningún costo para mí.

Compensación: Se me ha explicado que no recibiré compensación alguna de tipo monetario por participar en este estudio.

Confidencialidad: Yo comprendo que los resultados de las muestras se me darán a conocer al término del estudio. Las pruebas se discutirán conmigo y serán confidenciales a menos que yo disponga lo contrario, mi identidad será mantenida de forma confidencial conforme lo señala la ley.

La participación es voluntaria: Me han explicado que la participación es voluntaria, puedo hacer cualquier pregunta relacionada con este estudio y tengo derecho a obtener respuestas adecuadas. Si decido abandonar el estudio, eso no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará mis consultas médicas actuales o futuras en los servicios médicos que ofrece el servicio de Ginecología endócrina del HGO No. 4 “Luis Castelazo Ayala” se me ha explicado que se presentan cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, la Enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de reglamentos federales de Estados Unidos para la realización de investigación en humanos.

Preguntas: Yo comprendo que puedo ponerme en contacto con el Dr. Sebastián Carranza y el Dr. Alfredo Leaños al teléfono 55506422 ext.28003 y 28101, si tengo alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación. También puedo ponerme en contacto con el Comité de Investigación y Ética del HGO “Luis Castelazo Ayala” si tuviera alguna inquietud sobre mi intervención como participante de esta investigación. He discutido con el Dr. Carranza Lira y/o colaboradores y me han explicado el estudio a mi entera satisfacción.

Nombre con letra de molde y firma

Paciente: _____

Fecha: _____

Investigador que obtiene el consentimiento: _____

Fecha: _____

Testigo: _____ **Fecha:** _____

Testigo: _____ **Fecha:** _____

Anexo 4. CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL PROYECTO POR PARTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (CLIS).



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA 18/05/2011

M.C. SEBASTIAN CARRANZA LIRA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Expresión del receptor de la hormona anti-mulleriana en miometrio sano y en miomas.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2011-3606-8

ATENTAMENTE

DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology* 1984;114:1315-20.
- ² Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Mattei MG, Serero S, Nguyen VC, De Tand MF, et al. Mapping of the gene for antimüllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1987;44:2-6
- ³ Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO Journal* 2000;19:1745-54.
- ⁴ Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Natchigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076-84.
- ⁵ Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-8

⁶ Baarends AR, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, vanLeeuwen EC, Themmen AP, et al. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951-62.

⁷ Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003;18:323-7.

⁸ Fanchin R, Méndez Lozano DH, Louafi N, Achour-Frydman N, Frydman R, Taieb. *Hum Reprod* 2005;20:747-51.

⁹ De Vet A, Laven JS, De Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357-62.

¹⁰ Hehenkamp WJK, Loomans C, et al. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle does not show substantial fluctuation. *J Endocrinol Metab* 2006;91:4057-63.

¹¹ Soto N, Iñiguez G, López P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type I diabetes mellitus. 2009;24:2838-44.

¹² Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Chong-Leon LL, Strauss JF III. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101-6.

¹³ Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Roukonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:1820-6.

¹⁴ Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005;20:1814-9.

¹⁵ Yding Andersen C, Lossl K. Increased intrafollicular androgen levels affect human granulosa cell secretion of anti-müllerian hormone and inhibin-B. *Fertil Steril* 2008;89:1760-5.

¹⁶ Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. The effect of weight loss on anti-Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Hum Reprod* 2009;24:1976-81.

¹⁷ Arbo E, vetori DV, Jiménez MF, Freitas FM, Lemos N, Cunha-Filho JS. Serum anti-müllerian hormone levels and follicular cohort characteristics alter pituitary suppression in the late luteal phase with oral contraceptive pills. *Hum Reprod* 2007;22:3192-6.

¹⁸ Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-8.

¹⁹ Zaloudek C, Hendrickson M: Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York, Springer-Verlag, 2002, p 577.

²⁰ Forssman L. Distribution of blood flow in myomatous uteri as measured by locally injected ¹³³Xenon. *Act Obstet Gynecol Scand* 1976;55:101-4.

²¹ Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;11:1-6.

²² Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;83:4092-6.

²³ Otubu JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:130-3.

²⁴ Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L, Aguilar JA, Canales E. Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:1078-87.

²⁵ Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:89-96.

²⁶ Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, Laipaiboon M, Vudhikamraska N, Werawatakul Y. Protective effect of depot- medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *BJOG* 1996;103:909-14.

²⁷ Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Robert VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:513-7.

²⁸ Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslav NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217-23.