



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

---

---

---

Instituto para el Estudio de la Concepción Humana  
Centro de Fertilidad – IECH

## VALORES DE HORMONA ANTIMULLERIANA SÉRICA ESPECÍFICA POR EDAD PARA 1066 MUJERES: ESTUDIO EN UN SOLO CENTRO DE FERTILIDAD EN EL NORESTE DE MÉXICO

PRESENTA

Dr. Mario Alberto Garza Garza

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Ashanti Edith Aguilar Melgar

Monterrey, Nuevo León  
2021





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.

## **DATOS DE IDENTIFICACIÓN**

**Título:**

VALORES DE HORMONA ANTIMULLERIANA SÉRICA ESPECÍFICAS POR EDAD PARA 1066 MUJERES: ESTUDIO EN UN SOLO CENTRO DE FERTILIDAD EN EL NORESTE DE MÉXICO.

**Autor:**

Dr. Mario Alberto Garza Garza

**Director de tesis:**

Dra. Ashanti Aguilar Melgar

**Titular de subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana:**

Dr. Pedro Galache Vega

**Coordinador de Enseñanza de subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana:**

Dr. Julio César Rosales de León

**Institución académica:** Universidad Nacional Autónoma de México.

**Institución sede:** Centro de Fertilidad - IECH, Monterrey, Nuevo León, México.

## Glosario

|               |   |
|---------------|---|
| <b>AUC.</b>   | Área bajo la curva                                    |
| <b>DE.</b>    | Desviación estándar                                   |
| <b>ECL.</b>   | ElectroChemiLuminescence                              |
| <b>ESHRE.</b> | Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana |
| <b>HAM.</b>   | Hormona antimülleriana                                |
| <b>IC.</b>    | Intervalo de confianza                                |
| <b>IMC.</b>   | Índice de masa corporal                               |
| <b>RIC.</b>   | Rango intercuantílico                                 |
| <b>ROC.</b>   | Característica Operativa del Receptor                 |
| <b>SOP.</b>   | Síndrome de ovario poliquístico                       |

## Resumen

### VALORES DE HORMONA ANTIMULLERIANA SÉRICA ESPECÍFICAS POR EDAS PARA 1066 MUJERES: ESTUDIO EN UN SOLO CENTRO DE FERTILIDAD EN EL NORESTE DE MÉXICO.

**Palabras clave:** Hormona antimülleriana, valores específicos por edad, infertilidad, nomograma, SOP, HAM.

**Objetivo:** Determinar los valores de referencia de los niveles séricos de HAM y correlacionarlos con diferentes variables reproductivas en mujeres del noreste de México.

**Material y métodos:** estudio transversal de pacientes que acudieron a un único centro de fertilidad evaluando los niveles séricos de HAM y una valoración reproductiva. Los datos no paramétricos se expresaron como mediana con rango intercuartílico (IQR) y el análisis bivariado se completó mediante la prueba de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples con la prueba post hoc de Dunn. Se utilizó la correlación de Spearman. Se determinaron los valores de corte de niveles basales de HAM como predictor del síndrome de ovario poliquístico (SOP) e infertilidad mediante una curva ROC. Las variables categóricas se compararon entre grupos mediante la prueba exacta de Fisher.

**Resultados:** Un total de 1.066 mujeres de entre 20 y 45 años en su mayoría con sobrepeso (IMC = 25,33 kg / m<sup>2</sup>). Los niveles de HAM se correlacionaron con la edad (rho de Spearman: -0,5541, IC del 95%: -0,5945 a -0,5086, p = 0,0495) y se realizó una regresión lineal con R<sup>2</sup> = 0,2002 (p < 0,0001). Un análisis de la curva ROC (AUC = 0,6650, IC del 95% = 0,5975 a 0,7324) de los niveles de HAM en mujeres infértiles dio como resultado el diagnóstico de infertilidad (EE = 65% y SP = 63%, OR = 0,5362, IC del 95% = 0,2913 hasta 1.001). En el caso del SOP, el análisis de la curva ROC arrojó una precisión diagnóstica (SE = 75% y SP = 72%, OR = 7.525, IC del 95% = 2.986 a 19.37) con un punto de corte de 3.77ng / mL ( AUC = 0,7533, IC del 95% = 0,6562 a 0,8504).

**Conclusión:** Este estudio proporciona un análisis de rangos de referencia de niveles de HAM de población mexicana específicos por edad, desafiando los valores de criterio establecidos internacionalmente para la reserva ovárica baja en ciertas poblaciones, y actúa como referencia para futuros estudios prospectivos en la evaluación de SOP utilizando niveles séricos de HAM.

## Abstract

### **AGE-SPECIFIC SERUM ANTIMÜLLERIAN HORMONE VALUES IN 1066 MEXICAN WOMEN: A SINGLE-CENTER FERTILITY STUDY.**

**Key words:** Antimüllerian hormone, age-specific values, infertility, nomogram, PCOS, AMH.

**Propose:** Determine the reference values of serum HAM levels and correlate them with different reproductive variables in women in northeastern Mexico.

**Methods:** Cross-sectional study of patients who attended a single fertility center that measures serum HAM levels and a clinical assessment. Non-parametric data were expressed as median with interquartile range (IQR) and bivariate analysis completed using the Mann-Whitney and Kruskal- Wallis test for multiple comparisons with post hoc Dunn's test. Spearman correlation was used. Cut-off values of baseline HAM levels as a predictor of polycystic ovary syndrome (PCOS) and infertility were analyzed using a ROC curve. Categorical variables were compared among groups using Fisher's exact test.

**Results:** A total of 1,066 women ranging from 20-45 years old, with overweight (BMI=25.33kg/m<sup>2</sup>). HAM levels correlated with age (Spearman's rho:-0.5541, 95% CI:-0.5945 to -0.5086, p=0.0495) and a linear regression was performed with R<sup>2</sup>=0.2002 (p<0.0001). A ROC curve analysis (AUC=0.6650, 95% CI=0.5975 to 0.7324) of HAM levels in infertile women resulted in the accurate diagnosis of infertility (SE=65% and SP=63%, OR=0.5362, 95% CI=0.2913 to 1.001). In the case of PCOS, ROC curve analysis yielded a diagnostic accuracy of PCOS (SE=75% and SP=72%, OR=7.525, 95% CI=2.986 to 19.37) with a cut-off point of 3.77ng/mL (AUC=0.7533, 95% CI=0.6562 to 0.8504).

**Conclusions:** This study provides an analysis of age-specific race-population reference ranges of HAM levels, challenging the criteria values established internationally for low ovarian reserve in certain populations, and acts as a reference for future prospective studies in the assessment of PCOS using serum HAM levels.

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| GLOSARIO.....   | 3         |
| Resumen .....   | 4         |
| Abstract.....   | 5         |
| <b>1. Introducción.....</b>                                     | <b>8</b>  |
| <b>2. Planteamiento de la Investigación y su Contexto .....</b> | <b>10</b> |
| <b>3. Justificación .....</b>                                   | <b>11</b> |
| <b>4. Hipótesis.....</b>  | <b>12</b> |
| 4.1 Hipótesis General (alternativa).....                        | 12        |
| 4.2 Hipótesis Nula.....   | 12        |
| <b>5. Objetivo general .....</b>                                | <b>13</b> |
| 5.1 Objetivos específicos.....                                  | 13        |
| <b>6. Material y métodos.....</b>                               | <b>14</b> |
| 6.1 Tipo de estudio:.....                                       | 14        |
| 6.2 Operacionalización de las variables .....                   | 14        |
| 6.3 Estrategia experimental .....                               | 15        |
| 6.4 Población.....  | 15        |
| 6.5 Universo de trabajo .....                                   | 15        |
| 6.6 Tamaño de muestra .....                                     | 15        |
| 6.7 Selección de la muestra.....                                | 16        |
| 6.7.1 Criterios de inclusión.....                               | 16        |
| 6.7.2 Criterios de exclusión.....                               | 16        |
| 6.7.3 Criterios de eliminación .....                            | 16        |
| 6.8 Toma de muestra (venopunción) .....                         | 16        |
| 6.9 Encuesta digital.....                                       | 17        |
| 6.10 Almacenamiento de la muestra.....                          | 18        |
| 6.11 Procesamiento de muestra.....                              | 18        |
| 6.12 Flujograma de acciones:.....                               | 19        |
| 6.13 Análisis estadístico.....                                  | 20        |
| 6.14 Consideraciones éticas .....                               | 21        |
| <b>7. Resultados .....</b>                                      | <b>22</b> |
| <b>8. Discusión.....</b>  | <b>31</b> |

|            |                                       |           |
|------------|---------------------------------------|-----------|
| <b>9.</b>  | <b>Conclusión.....</b>                | <b>34</b> |
| <b>10.</b> | <b>Referencias documentales .....</b> | <b>35</b> |
| <b>11.</b> | <b>Anexos .....</b>                   | <b>38</b> |
|            | <b>.....</b>                          | <b>39</b> |
| <b>12.</b> | <b>Material suplementario .....</b>   | <b>40</b> |

# 1. Introducción

La medición de hormona antimüllerian (HAM) sigue desempeñando un papel cada vez más importante en la evaluación reproductiva de una mujer, y los valores séricos de HAM se obtienen de forma rutinaria durante la evaluación clínica inicial de la consulta de la pareja infértil.

Se considera que existen diferentes variables que modifiquen los valores de HAM, incluso se ha llegado a la hipótesis que cada población representaría diferentes valores de normalidad; por lo tanto, normogramas de HAM se han publicado para diferentes poblaciones alrededor del mundo (1-3). A pesar de ello, se han establecido diferentes puntos de cohorte establecidos por edad, para el diagnóstico y pronóstico de ciertas condiciones reproductivas de manera internacional.

Para el diagnóstico de baja reserva ovárica (BRO) se establecieron los criterios de Bologna en el 2011, desarrollados por la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE), que establece la edad materna ( $\geq 40$  años), BRO previa ( $\leq 3$  tres ovocitos con estimulación convencional) y estudio de reserva ovárica anormal (cuenta folicular antral  $< 5-7$  o HAM  $< 0.5-1.1$  ng/mL)(4); y los criterios de POSEIDON (2016) propuesto por especialistas en endocrinología y medicina reproductiva de 7 países(5), que establece la edad materna ( $\geq 35$  años), BRO previa ( $\leq 4$  tres ovocitos con estimulación o 4-9 ovocitos) y estudio de reserva ovárica anormal (cuenta folicular antral  $> 5$  o HAM  $< 1.2$  ng/ml)(6).

Referente a los extremos altos de los valores de HAM, se ha demostrado que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) cumplen con estas condiciones; por lo tanto, se ha propuesto que en situaciones en las que no se dispone de datos ecográficos precisos, la HAM podría utilizarse en lugar del recuento de folículos como uno de los criterios de diagnóstico del SOP(7). Hasta la fecha se han establecido diferentes cohortes como marcador diagnóstico(8).

Dentro de nuestro conocimiento no existe estudio representativo que evalúe los valores de HAM específicos por edad y su análisis con las variables que pudieran modificar dichos niveles; por lo que el objetivo principal del presente estudio fue establecer los valores séricos de HAM en mujeres de edad reproductiva del noreste de México y como objetivo secundario correlacionar los valores séricos de HAM con diferentes variables reproductivas.

## 2. Planteamiento de la Investigación y su Contexto

En la última década se han llevado a cabo diferentes publicaciones internacionales que pretenden mostrar los valores séricos de hormona antimülleriana; estos estudios que en su mayoría se han realizado en poblaciones específicas, generan inconsistencias al extrapolar los mismos valores para otras poblaciones. Se presume que estas variaciones son generadas por diferentes factores que modifican los niveles séricos de la hormona antimülleriana, además que para su determinación se han empleado diferentes análisis de laboratorio. No obstante, se han propuesto diferentes criterios por sociedades internacionales, incluyendo puntos de cohorte de HAM, para el diagnóstico de baja reserva ovárica.

Por lo anteriormente expuesto surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles séricos de hormona antimülleriana entre las diferentes edades de las mujeres mexicanas en edad reproductiva?

Preguntas secundarias:

- ¿Se asocian los niveles séricos de hormona antimülleriana con el índice de masa corporal (IMC)?
- ¿Los niveles séricos de hormona antimülleriana se relacionan con el uso de anticonceptivos?
- ¿Los niveles séricos de hormona antimülleriana se asocian con el tabaquismo?
- ¿Los niveles séricos de hormona antimülleriana se relacionan con los antecedentes reproductivos?

### **3. Justificación**

En la consulta de la pareja infértil el estudio de la reserva ovárica, entre otros criterios a estudiar, es indispensable para que el clínico ofrezca un pronóstico, manejo y tratamiento reproductivo a su paciente. El valor sérico de la hormona antimülleriana es una herramienta objetiva de la reserva ovárica en cada mujer que se modifica a través del tiempo y otros factores influyentes.

En México no se han llevado a cabo estudios que evalúen por edad, los diferentes valores séricos de la misma hormona, ni tampoco se han realizado investigaciones que asocien el índice de masa corporal, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo y diferentes variables reproductivas a sus valores, en la misma población.

El desarrollo de un nomograma por edad de valores séricos de hormona antimülleriana, obtenidos a través de un mismo sistema de análisis de laboratorio (automatizado), pudiera ofrecer un panorama de manera más objetiva para el estudio de la reserva ovárica en las mujeres mexicanas.

## 4. Hipótesis

### 4.1 Hipótesis General (alternativa)

- Los niveles séricos de hormona antimülleriana se asocian con el índice de masa corporal (IMC).
- Los niveles séricos de hormona antimülleriana se relacionan con el uso de anticonceptivos.
- Los niveles séricos de hormona antimülleriana se asocian con el tabaquismo.
- Los niveles séricos de hormona antimülleriana se relacionan con el antecedentes reproductivos.

### 4.2 Hipótesis Nula

- Los niveles séricos de hormona antimülleriana NO se asocian con el índice de masa corporal (IMC).
- Los niveles séricos de hormona antimülleriana NO se relacionan con el uso de anticonceptivos.
- Los niveles séricos de hormona antimülleriana NO se asocian con el tabaquismo.
- Los niveles séricos de hormona antimülleriana NO se relacionan con los antecedentes reproductivos.

## 5. Objetivo general

El objetivo de esta investigación determinar los valores de referencia de los niveles séricos de HAM y correlacionarlos con diferentes variables reproductivas en mujeres del noreste de México.

### 5.1 Objetivos específicos

- Obtener los niveles séricos de hormona antimülleriana entre **las diferentes edades**.
- Asociar los niveles séricos de hormona antimülleriana con **índice de masa corporal (IMC)**.
- Analizar los niveles séricos de hormona antimülleriana con el **uso de anticonceptivos**.
- Evaluar los niveles séricos de hormona antimülleriana con el **tabaquismo**.
- Relacionar los niveles séricos de hormona antimülleriana con **antecedentes reproductivos**.

## 6. Material y métodos

### 6.1 Tipo de estudio:

Estudio observacional, transversal, analítico (nivel relacional)

Según intervención: Observacional

Según el número de mediciones: Transversal

Según la relación cronológica: Ambispectivo

### 6.2 Operacionalización de las variables

| <b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>    |                      |                   |                |  |  |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|----------------|--|--|
| <b>VARIABLES</b>                 | <b>CLASIFICACIÓN</b> |                   |                | <b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>                                  | <b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>  |
|                                  | <b>TIPO</b>          | <b>NATURALEZA</b> | <b>ESCALA</b>  |  |  |
| <b>EDAD</b>                      | Numérica             | Cuantitativa      | Razón continua | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento           | Años   |
| <b>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS</b> |                      |                   |                |  |  |
| <b>PESO</b>                      | Numérica             | Cuantitativa      | Razón continua | Masa del cuerpo en kilogramos                                  | kg   |
| <b>TALLA</b>                     | Numérica             | Cuantitativa      | Razón continua | Estatura de una persona  | cm   |
| <b>IMC</b>                       | Numérica             | Cuantitativa      | Razón continua | Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo | kg/m <sup>2</sup>  |
| <b>VARIABLES PATOLÓGICAS</b>     |                      |                   |                |  |  |
| <b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS</b>  | Categoría            | Cuantitativa      | Nominal        | Diagnóstico previo de alguna enfermedad.                       | Endometriosis / Enf. Tiroidea /Hiperprolactinemia /Reumatológica / |

|                                     |            |              |                  |  |   |
|-------------------------------------|------------|--------------|------------------|--|---|
|                                     |            |              |                  |  | Cáncer / Síndrome de ovario poliquístico. |
| <b>TABAQUISMO</b>                   | Categórica | Cualitativa  | Razón dicotómica | Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo de tabaco. | Si/no.                                    |
| <b>VARIABLES GINECO-OBSTÉTRICAS</b> |            |              |                  |  |   |
| <b>EMBARAZOS PREVIOS</b>            | Categórica | Cualitativa  | Razón dicotómica | Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo de tabaco. | Si/no.                                    |
| <b>DESEO DE EMBARAZO</b>            | Categórica | Cualitativa  | Razón dicotómica | Deseo de lograr un embarazo.                                     | Si/no.                                    |
| <b>OVULADORA</b>                    | Numérica   | Cuantitativa | Razón discreta   | Pérdida de sangre o ciclo promedio que dura entre 21 o 35 días.  | Si/no.                                    |

### 6.3 Estrategia experimental

### 6.4 Población

Mujeres de 18 a 45 años del centro de fertilidad – IECH.

### 6.5 Universo de trabajo

Pacientes en edad reproductiva.

### 6.6 Tamaño de muestra

El tamaño muestral se realizó por conveniencia con una N de 400 participantes que aceptaran formar parte del estudio de forma prospectiva. Para el nomograma se analizaron los valores generados de forma prospectiva y los valores almacenados para

HAM, en la base de datos del equipo de análisis de laboratorio del Centro de Fertilidad – IECH.

## 6.7 Selección de la muestra

### 6.7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de edad fértil (18 a 45 años) mexicanas.

### 6.7.2 Criterios de exclusión

- Datos duplicados

Para el estudio prospectivo (n=400):

- Paciente con conocimiento de estado gravido.
- Pacientes con antecedente de cirugía ovárica (embarazo ectópico, resección de tumor ovárico, etc).
- Paciente sometida a radiación.
- Paciente con antecedente de enfermedad hereditaria que afecte el desarrollo de la función ovárica (enfermedades hereditarias).
- Paciente bajo tratamiento de infertilidad.

### 6.7.3 Criterios de eliminación

- Mujeres que hayan decidido retirarse del estudio, que abandonen el estudio, o que presenten información incompleta.

## 6.8 Toma de muestra sanguínea (venopunción)

La sangre se extrae de una vena localizada en la parte interior del codo o el dorso de la mano, de acuerdo con los siguientes pasos:

1. El sitio se limpia con un desinfectante (antiséptico).
2. Se coloca una banda elástica alrededor de la parte superior del brazo con el fin de aplicar presión en la zona. Esto hace que la vena se llene de sangre.
3. Se introduce una aguja en la vena.
4. Se recoge la sangre en un tubo estándar (codificado) de muestra (rojo).
5. La banda elástica se retira del brazo.
6. Se saca la aguja y el sitio se cubre con un vendaje para detener el sangrado.

### 6.9 Valoración clínica:

Se le invita a la paciente a realizar su historia clínica a través del siguiente URL (tiempo estimado de 3 minutos).

<https://forms.office.com/Pages/ResponsePage.aspx?id=DQSIkWdsW0yxEjajBLZtrQAAAAAAAAAAAFhAIRsR4FUQ0hBUEIGNihWQ1RMUU5UTjNCU0k2ODNKVC4u>

O copiando el siguiente código QR:



## 6.10 Almacenamiento de la muestra

La sangre se centrifuga a 2000g durante 10 minutos y el suero se almacenó en tubos de polipropileno de 2 a 8 °C para su análisis dentro ~5 días.

## 6.11 Procesamiento de muestra

Analizador Cobas e411 (Roche Diagnostic, Elecsys®) analizador totalmente automatizado que utiliza la tecnología ElectroChemiLuminescence (ECL) para el análisis de inmunoensayo.

Protocolo de uso:

Atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos del analizador, evitando la formación de espuma.

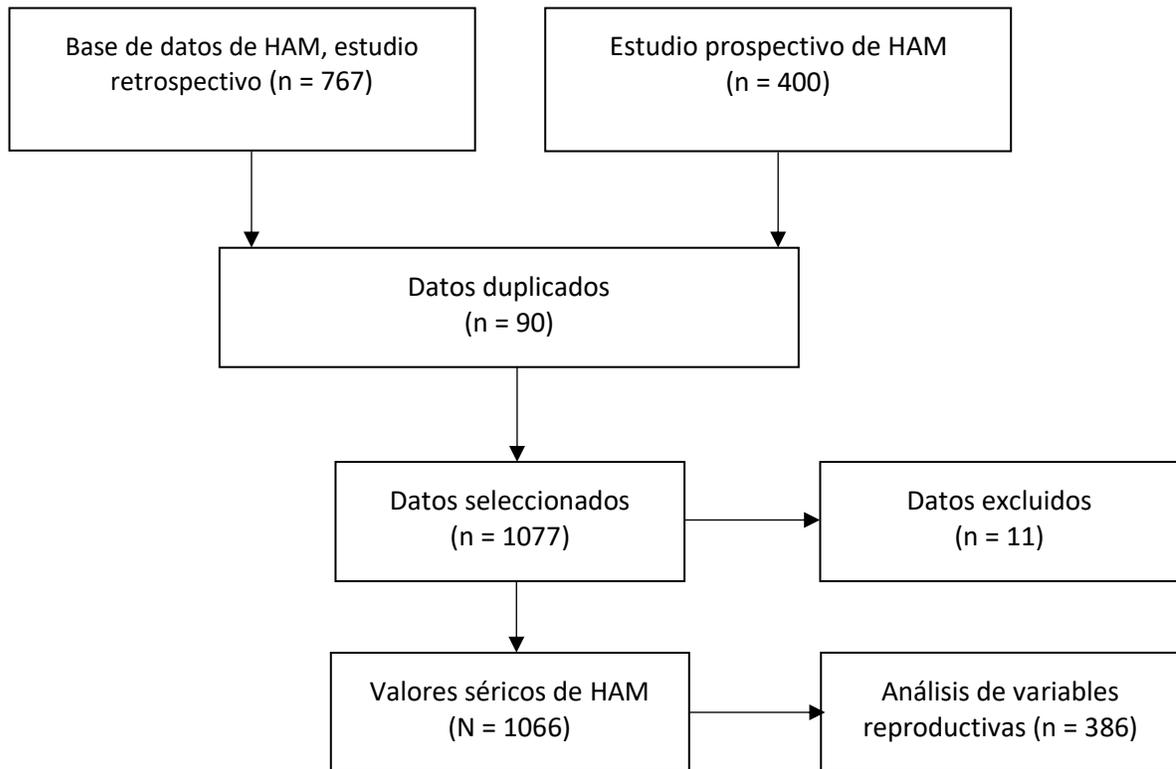
Técnica de sándwich (duración total de 18 minutos):

- 1ª incubación: 50 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-HAM y un anticuerpo monoclonal anti-HAM marcado con quelato de rutenio, forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

## 6.12 Flujograma de acciones

1. Obtención de los valores séricos de HAM de mujeres en edad reproductiva (18-48 años) de la base de datos del centro (n=767) utilizando el Analizador Cobas e411.
2. Invitación a la población general, según los criterios de selección, que quisieran participar en el protocolo.
3. Se les brindó información completa sobre el título del protocolo, así como la justificación, objetivo, beneficios, procedimientos, riesgos y aclaraciones de este, establecidos en la carta de consentimiento informado.
4. Quién cumplía con los criterios de selección y quienes decidían participar de forma voluntaria leían y resolvían sus dudas con el investigador, firmando el consentimiento informado.
5. Valoración clínica.
6. La toma de muestra de sangre para la determinación de HAM se recolectó el día del reclutamiento; mismas que se almacenaron los sueros a -20 °C y se recuperaron para la evaluación del ensayo hormonal mediante el inmunoensayo automatizado de electroquimioluminiscencia.
7. Creación de base de datos electrónica con las diferentes variables a estudiar.
8. Se eliminaron los datos duplicados.
9. Análisis de datos.

Diagrama de flujo de análisis de datos.



*HAM: hormona anti-mülleriana*

### 6.13 Análisis estadístico

Los datos categóricos se reportan en frecuencias y porcentajes. Los datos no paramétricos se expresan como mediana con rango intercuartílico (RIC). El análisis bivariado se realizó utilizando la prueba de Mann-Whitney Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples con la prueba de comparación múltiple post hoc de Dunn.

Se aplicó la correlación de Spearman. Los valores de corte basales de HAM como predictor del diagnóstico de SOP e infertilidad se analizaron utilizando una Característica Operativa del Receptor (ROC). Se realizó un análisis de regresión lineal para identificar factores asociados con HAM baja. Las variables categóricas se compararon entre los grupos mediante la prueba exacta de Fisher.

Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism Versión 8 (San Diego, CA). Todos los análisis de significación estadística se realizaron mediante pruebas de dos lados ( $p < 0.05$ ).

#### 6.14 Consideraciones éticas

El presente estudio se ajustó a los principios éticos de la Declaración de Helsinki, los principios de las buenas prácticas clínicas y se desarrolló y realizó en concordancia con las normas establecidas en la Ley General de Salud. El protocolo y consentimiento informado fue presentado y autorizado por el Comité de Ética del Centro de Fertilidad - IECH y se requirió la firma del consentimiento informado por parte de los participantes que aceptaron formar parte del estudio. Se adjunta el consentimiento informado en sección de ANEXOS.

## 7. Resultados

Se analizaron un total de 1066 valores séricos de HAM siguiendo los criterios de selección. Seiscientos setenta y siete valores se obtuvieron retrospectivamente de la base de datos y los 389 restantes se obtuvieron prospectivamente.

La Tabla 1 muestra los valores de HAM categorizados en el percentil 5, el percentil 10, la mediana (RIC) y la media (DE) por edad.

TABLA 1.  
Hormona antimülleriana sérica (ng/mL) durante el periodo reproductivo (20-45 años).

| Edad | Percentil 5 | Percentil 10 | Mediana (RIC) | Media (DE)  | n  |
|------|-------------|--------------|---------------|-------------|----|
| ≤20  | 1.45        | 1.49         | 3.32 (2.24)   | 3.44 (1.71) | 14 |
| 21   | 1.60        | 1.73         | 3.56 (2.68)   | 3.70 (1.72) | 16 |
| 22   | 1.30        | 1.47         | 3.51 (4.18)   | 4.43 (2.85) | 13 |
| 23   | 1.67        | 1.74         | 4.34 (3.47)   | 4.45 (2.70) | 13 |
| 24   | 1.07        | 1.26         | 3.59 (2.76)   | 3.63 (1.99) | 17 |
| 25   | 1.48        | 1.67         | 3.91 (3.33)   | 4.18 (2.20) | 25 |
| 26   | 1.47        | 1.91         | 3.52 (2.56)   | 3.82 (1.80) | 16 |
| 27   | 1.01        | 1.11         | 2.70 (2.64)   | 3.14 (1.79) | 38 |
| 28   | 0.44        | 1.12         | 3.28 (3.21)   | 3.77 (2.06) | 40 |
| 29   | 0.59        | 0.73         | 2.89 (2.43)   | 3.60 (3.00) | 48 |
| 30   | 0.14        | 0.62         | 2.19 (2.45)   | 2.81 (2.27) | 64 |
| 31   | 0.27        | 0.72         | 2.36 (2.81)   | 2.79 (2.31) | 63 |
| 32   | 0.35        | 0.64         | 2.42 (2.58)   | 2.76 (1.90) | 64 |
| 33   | 0.25        | 0.70         | 1.86 (2.86)   | 2.57 (2.11) | 48 |
| 34   | 0.10        | 0.24         | 2.00 (2.11)   | 2.30 (2.14) | 65 |
| 35   | 0.40        | 0.59         | 1.59 (1.80)   | 2.26 (2.43) | 75 |
| 36   | 0.18        | 0.42         | 1.47 (1.55)   | 2.06 (2.19) | 79 |
| 37   | 0.08        | 0.18         | 1.09 (1.41)   | 1.49 (1.66) | 58 |
| 38   | 0.01        | 0.03         | 1.12 (1.62)   | 1.56 (1.53) | 60 |
| 39   | 0.04        | 0.12         | 0.90 (1.53)   | 1.20 (0.93) | 66 |
| 40   | 0.20        | 0.25         | 0.83 (1.46)   | 1.40 (1.42) | 53 |
| 41   | 0.03        | 0.04         | 0.85 (1.02)   | 1.05 (1.27) | 48 |
| 42   | 0.04        | 0.04         | 0.48 (1.45)   | 0.86 (0.84) | 27 |

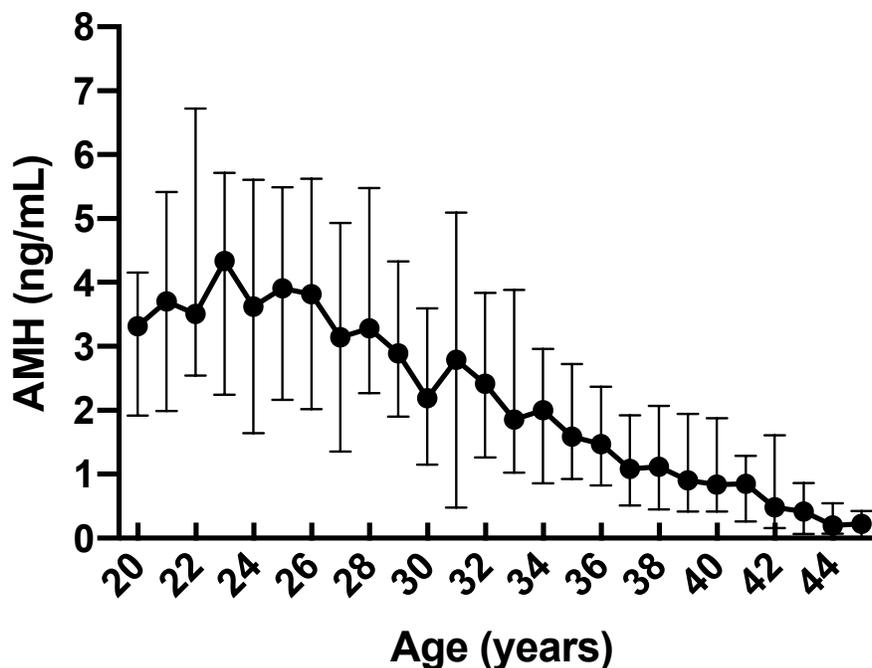
|       |      |      |             |             |      |
|-------|------|------|-------------|-------------|------|
| 43    | 0.01 | 0.02 | 0.42 (0.80) | 0.62 (0.73) | 26   |
| 44    | 0.01 | 0.02 | 0.20 (0.47) | 0.30 (0.32) | 13   |
| ≥45   | 0.01 | 0.01 | 0.22 (0.41) | 0.31 (0.37) | 17   |
| Total |      |      |             |             | 1066 |

*RIC: Rango intercuantílico; DE: desviación estándar.*

En la Figura 1 se muestra la distribución de los valores a través de su mediana (IQR) de los valores específicos de HAM en mujeres de 20 a 45 años. Se correlacionó la HAM sérica con la edad ( $\rho$  de Spearman = -0,5541, IC del 95% = -0,5945 a -0,5086,  $p = 0,0495$ ) y se aplicó una regresión lineal con  $R^2 = 0,2002$  ( $p < 0,0001$ ) como se muestra en la Figura 2.

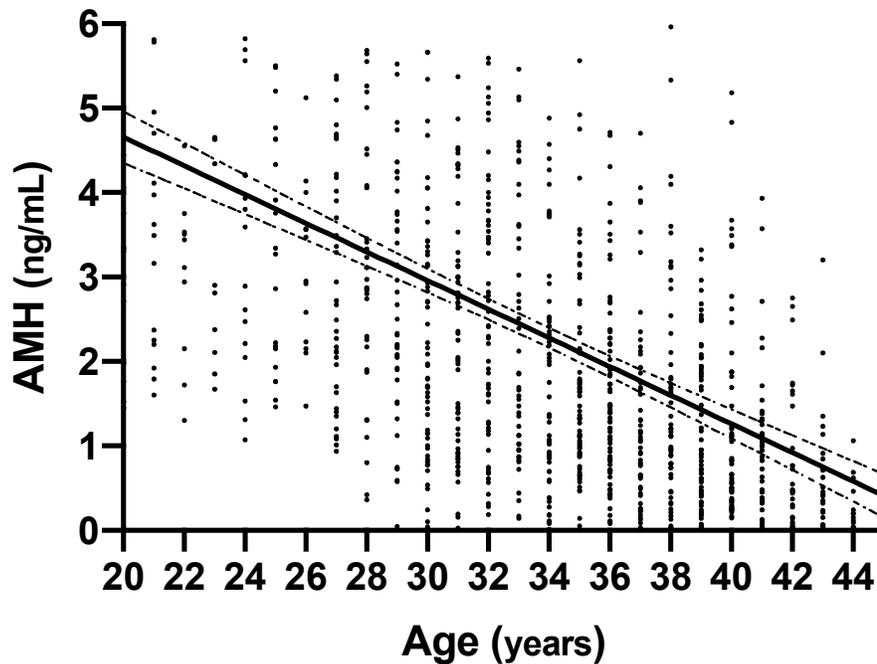
FIGURA 1.

Gráfico de los valores medianos específicos de la edad de HAM para mujeres de 20 a 46 años



*AMH: hormona anti-mülleriana. Age (years): Edad (años).*

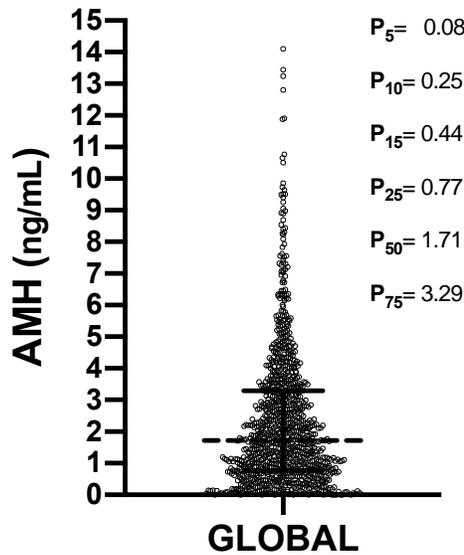
FIGURA 2.  
Regresión lineal de los valores de HAM por edad



AMH: hormona antimülleriana. Age (years): Edad (años).  
Regresión lineal ( $Y = -0,1698 * X + 8,054$ ).  $R^2 = 0,2002$  ( $p < 0,0001$ )

En general, la mediana de HAM para la población estudiada es de 1,72 ng/mL. El valor de HAM para el percentil 25 fue de 0,77 ng/mL y 3,29 ng/mL para el percentil 75, representado en la figura 3.

FIGURA 3.  
Gráfico de puntos de dispersión de la HAM total (n=1066). Las barras representan el percentil 25, la mediana y el percentil 75.



AMH: hormona anti-müllerian; P: percentil

Para el análisis de la población estudiada prospectivamente, 389 voluntarios representaron el 38.49% de los valores de HAM del total de los valores evaluados en el estudio. En la tabla 2, se muestran las frecuencias de las diferentes variables reproductivas y patológicas de la población estudiada. La población estudiada presentó una distribución no normal, por lo que la mediana de edad fue de 32 años, la altura en metros de 1,62 y el peso en kilogramos fue de 64 con una concentración sérica media de HAM de 2,09 ng/mL.

TABLA 2.  
Frecuencia de variables reproductivas y patológicas.

| VARIABLES                         | n = 389 (%) |
|-----------------------------------|-------------|
| Tabaquismo                        | 67 (17.2)   |
| Menstruaciones regulares          | 342 (87.9)  |
| Anticonceptivos orales            | 81 (20.8)   |
| Antecedente de recién nacido vivo | 73 (18.8)   |
| Infertilidad                      | 185 (47.5)  |
| - < 35 años                       | 88 (22.6)   |
| - >35 años                        | 97 (24.9)   |
| Comorbilidades:                   |             |
| - SOP                             | 86 (23.1)   |
| - Endometriosis                   | 39 (9.8)    |
| - Enfermedad tiroidea             | 26 (6.7)    |

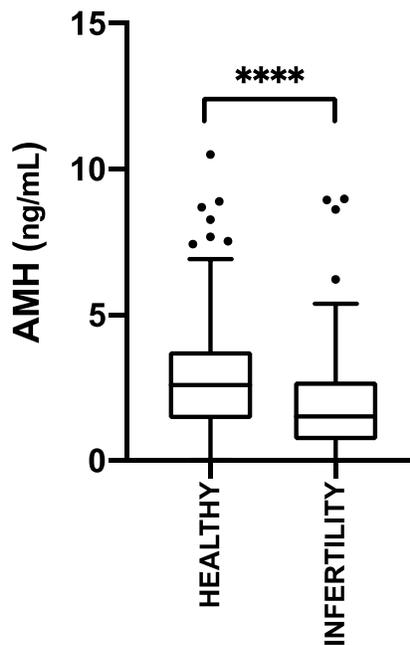
|                            |          |
|----------------------------|----------|
| - Hiperprolactinemia       | 14 (3.6) |
| - Enfermedad reumatológica | 1 (0.3)  |
| - Cáncer                   | 3 (0.8)  |
|                            | 4 (1.0)  |

SOP: síndrome de ovario poliquístico.

El índice de masa corporal (IMC) de las 389 mujeres estudiadas prospectivamente, fue de 25,33 kg/m<sup>2</sup>. En esta muestra no se encontró correlación entre los valores de HAM y el índice de masa corporal. Se encontró una correlación negativa entre el IMC y la edad (rho de Spearman = -0,9820, IC del 95%: -0,9853 a 0,9780) (p = 0,0495). En relación con el hábito tabáquico, 67 mujeres eran fumadora; no se encontró correlación entre el tabaquismo y los niveles de HAM.

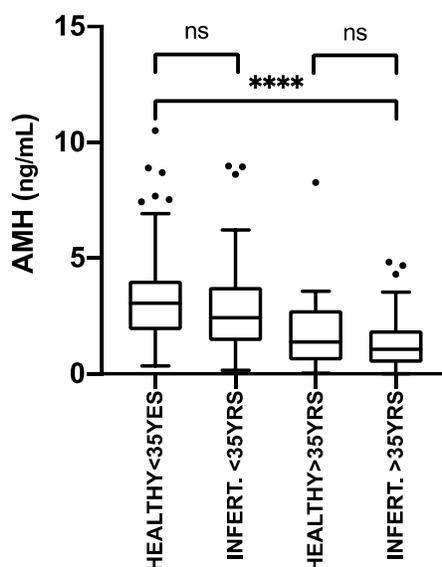
La Figura 4 representa la diferencia entre los grupos con respecto al estado de fertilidad para la distribución de HAM (p <0,0001). La Figura 5 muestra los mismos valores clasificados por edad (mayores y menores de 35 años) (p <0,0001).

FIGURA 4.  
Distribución de los valores de HAM entre el estado de fertilidad.



AMH: hormona anti-müllerian HEALTHY: saludables INFERTILITY: infertilidad.;  
Mann-Whitney test. \*\*\*\* p <0.0001.

FIGURA 5.  
Distribución de los valores de HAM entre el estado de fertilidad por edad.



AMH: hormona antimülleriana; HEALTHY: saludables INFERT: infertilidad. ns = no significativo.

Prueba de Kruskal-Wallis \*\*\*\*  $p < 0,0001$ .

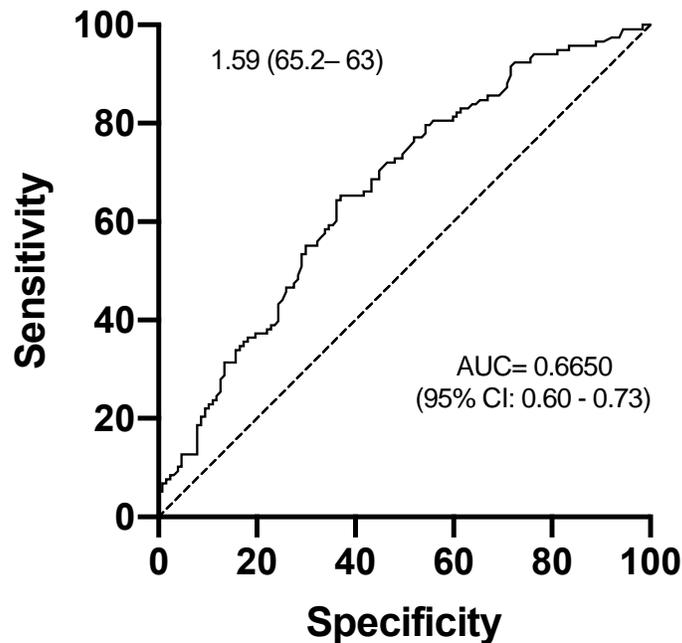
Prueba de comparación múltiple de Dunn: sanos <35 años. vs saludable > 35 años  $p < 0,0001$ ; saludable <35 años. vs. infertilidad > 35 años.  $p < 0,0001$ ; infertilidad <35 años. frente a sanos > 35 años  $p < 0,0116$ ; infertilidad <35 años vs. infertilidad > 35 años.  $p < 0,0001$ .

Se utilizó un análisis de la curva ROC de los valores de HAM de mujeres infértiles para definir objetivamente los puntos de corte para las pruebas diagnósticas, mostrando una área bajo la curva (AUC) de 0,6650 (IC del 95% = 0,5975 a 0,7324) ( $p < 0,0001$ ), como se muestra en la Figura 6. El compromiso más fuerte entre especificidad (56% y 73%) y sensibilidad (54% y 70%) se obtuvo estableciendo un valor umbral de 1,59 ng/mL (Tabla 1 del material complementario).

Al comparar la frecuencia absoluta de pacientes con niveles de HAM <1,59 ng/ml en el grupo de infertilidad, y  $\geq 1,59$  ng/ml en el grupo sin el control, se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,0403$ , OR = 0,5362, IC del 95% = 0,2913 a 1,001).

FIGURA 6.

Análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) de los valores de HAM de mujeres infértiles para definir objetivamente los puntos de corte para las pruebas de diagnóstico. El área bajo la curva (AUC) es 0,6660 (IC del 95% = 0,60 - 0,73).



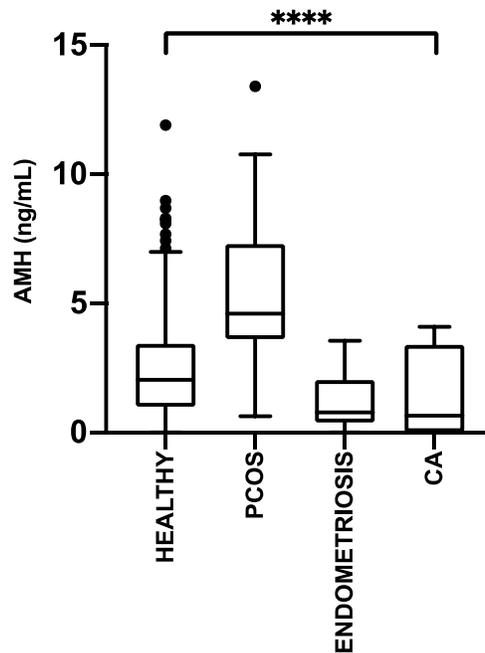
*Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad; AUC: área bajo la curva*

El SOP fue una de las comorbilidades más comunes con una prevalencia del 9,8% en el grupo de estudio. La Figura 7 muestra la diferencia en la distribución de HAM según comorbilidades ( $p < 0,0001$ ).

El análisis post-hoc reveló que los niveles de HAM en pacientes con SOP son diferentes a la población sana ( $p < 0,0001$ ) en comparación con aquellos con endometriosis ( $p < 0,0001$ ), junto con las mujeres con diagnóstico de cáncer ( $p < 0,0066$ ).

FIGURA 7.

Distribución de los niveles de HAM entre diversas comorbilidades asociadas.



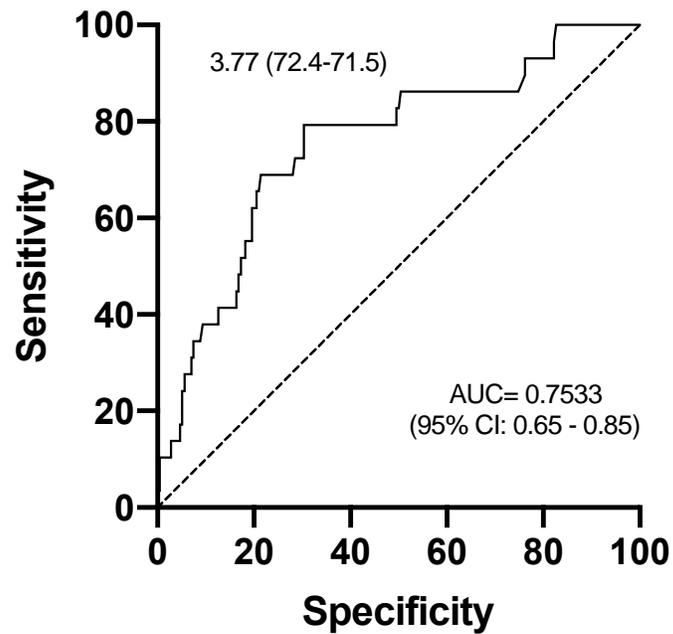
HAM: hormona anti-Mülleriana; SOP: síndrome de ovario poliquístico; CA: Cáncer. Prueba de Kruskal-Wallis \*\*\*\*  $p < 0,0001$ . Prueba de comparación múltiple de Dunn: sana vs. endometriosis  $p < 0,0052$ ; Saludable vs. PCOS  $p < 0,0001$ ; endometriosis frente a PCOS  $p < 0,0001$ ; CA frente a SOP  $p < 0,0066$

Al definir los puntos de corte de las pruebas diagnósticas (AUC) de 0,7533 (IC del 95% = 0,6562 a 0,8504). ( $p < 0,0001$ ), la figura 8 muestra el análisis de la curva ROC de los valores de HAM en mujeres con SOP.

La Tabla 2 complementaria, muestra que el compromiso más fuerte entre la especificidad (54% y 85%) y la sensibilidad (65% y 77%) se obtuvo con un valor umbral de 3,77 ng/mL. Al comparar la frecuencia absoluta de pacientes con HAM  $< 3,77$  ng/ml en el grupo con SOP y  $\geq 3,77$  ng/ml para el grupo control, respectivamente, se encontraron diferencias entre ambos grupos ( $p < 0,0001$ , OR = 7,525, IC del 95% = 2,986 a 19,37).

FIGURA 8.

Análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) de los valores de HAM de SOP para definir objetivamente los puntos de corte para las pruebas de diagnóstico. El área bajo la curva (AUC) es 0,7533 (IC del 95% = 0,65 - 0,85).



*Sensitivity: sensibilidad; Specificity: especificidad; AUC: área bajo la curva*

## 8. Discusión

Durante más de una década la HAM ha sido reconocida y utilizada como un biomarcador de reserva ovárica(9, 10) para los tratamientos de reproducción asistida(11-13) y pronóstico de menopausia(14-16). Es importante considerar que este potencial pronóstico depende de gran medida de la edad; no es coincidencia que esté bien establecido que la edad se correlaciona fuertemente con los niveles de HAM(2). En nuestra población se observó una relación negativa entre HAM y edad (Spearman' rho = -0,5541, IC 95% = -0,5945 a -0,5086, p = 0,0495) utilizando regresión lineal con un R<sup>2</sup>= 0,2002 (p <0,0001).

Con base en la información recopilada en los Estados Unidos, el nivel medio de HAM a los 35 años fue de 1.2 ng/ml(2). Se notificaron valores similares en Irán(17) Corea(18). Estos números difieren de la mediana de HAM de 1,59 ng/mL (IQR = 1,80 ng/mL) encontrada en nuestra población de estudio. Se cree que tales variaciones son atribuibles a numerosos factores, incluyendo el IMC, el tabaquismo, la menstruación, el uso de anticonceptivos y / o las comorbilidades ginecológicas, particularmente el SOP.

La población estudiada fue categorizada con sobrepeso (IMC de 25,33 kg/m<sup>2</sup>) según los criterios de clasificación de la OMS(19). Dragos *et al.* encontraron una correlación positiva de HAM con el IMC después del ajuste por edad (beta = 0.059, p <0.005)(20). En este análisis, no se encontró asociación entre las variables antes mencionadas.

Las investigaciones actuales no han proporcionado información consistente con respecto a las variaciones de los niveles de HAM con relación a la menstruación. Umit *et al.* recientemente informó que los niveles séricos de HAM en la fase folicular eran más altos que los valores de la fase lútea(24); en contraste, diferentes estudios demuestran que no existen tales variaciones en las mediciones de HAM durante las diferentes fases del ciclo(21-23). En este análisis, no se encontró correlación entre las pacientes con ciclos

menstruales irregulares, ni el uso de anticonceptivos, con la distribución de los niveles de HAM. Estos hallazgos son similares a los reportados en otras investigaciones(22, 25).

De la población estudiada prospectivamente (n = 389), el 47,5% tenía infertilidad. La distribución de los valores de HAM mostró diferencias entre los pacientes con diagnóstico de infertilidad y la población sana ( $p < 0,0001$ ). Después de la subestratificación por cohortes de edad (menores y mayores de 35 años), se observó una diferencia en los valores de HAM entre los grupos antes mencionados ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, el análisis post-hoc no mostró diferencias significativas entre mujeres sanas e infértiles de los mismos grupos de edad; se puede suponer que a pesar de que la edad es un factor determinante, se deben considerar otras variables involucradas, en este caso no estudiadas.

La baja reserva ovárica es un hallazgo común en el seguimiento de la pareja infértil. Se han propuesto diferentes criterios para su diagnóstico, incluyendo el criterio de Bolonia(4) y POSEIDON(5). Ambos conjuntos de criterios establecieron diferentes puntos de cohorte para la edad:  $<40$  y  $<35$  años y valores de AHM: 1,1 ng/mL y 1,2 ng/mL respectivamente. Noventa y tres mujeres (17,10%), menores de 35 años (n = 544) cumplieron los criterios de Bolonia, y 105 mujeres (19,30%) cumplieron los criterios para POSEIDON. Es importante mencionar que, a los 35 años, la mediana de HAM en la población de estudio fue de 1,59 ng/mL. Esto es consistente con el punto de corte encontrado en el análisis de la curva ROC (AUC = 0,6650, IC del 95% = 0,5975 a 0,7324) para el diagnóstico de infertilidad con una especificidad del 68% y sensibilidad del 21% (OR = 0,5362, IC del 95% = 0,2913 a 1,001). Aunque el objetivo de identificar baja reserva ovárica e infertilidad no es el mismo, futuros estudios podrían establecer esta relación, y así estandarizar los criterios internacionales.

El SOP fue la comorbilidad más prevalente encontrada en las mujeres estudiadas (9,8%), valor en nuestra población de acuerdo con las estimaciones globales que fluctúan entre el 4% y el 21%(26). La distribución de los valores de HAM mostró diferencias entre las mujeres con SOP, endometriosis, cáncer y mujeres sanas ( $p < 0,0001$ ). En este análisis,

el punto de corte de 3,77 ng/ml se estableció mediante el análisis de la curva ROC (AUC = 7533, IC del 95% = 0,6562 a 0,8504) para un diagnóstico de SOP con una especificidad del 75% y sensibilidad del 72% (OR = 7,525, IC del 95% = 2,986 a 19,37); consistente con los resultados de Upma *et al.* de 3,44 ng/ml (especificidad del 69% y sensibilidad del 78%)(27).

La fortaleza clave de los datos presentados en nuestro estudio, es el número de valores de HAM determinados por el mismo método analítico en una misma población; la forma de valoración clínica y el sesgo del participante, es de nuestras grandes limitantes en la evaluación de las variables reproductivas.

## 9. Conclusión

Este estudio proporciona un análisis de las tendencias en los valores de referencia de los niveles de HAM, de un solo centro de fertilidad, en mujeres en edad reproductiva del noreste de México. Es importante tener en cuenta que estos valores no pueden utilizarse por sí solos para proporcionar información sobre la probabilidad de que una mujer se embarace espontáneamente o a través de métodos de reproducción asistida. No obstante, este análisis desafía los valores establecidos internacionalmente en los criterios de baja reserva ovárica. Los hallazgos de este estudio pueden servir para futuros estudios prospectivos sobre la evaluación de los valores séricos de HAM como marcador diagnóstico y pronóstico, en mujeres con características clínicas similares como las del síndrome de ovario poliquístico.

## 10. Referencias documentales

1. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reproductive biomedicine online* 2010;21(4):463-9.
2. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertility and sterility* 2011;95(2):747-50.
3. Yoo JH, Kim HO, Cha SW, Park CW, Yang KM, Song IO, et al. Age specific serum anti-Müllerian hormone levels in 1,298 Korean women with regular menstruation. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 2011;38(2):93.
4. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res* 2015 Nov 17;8:76.
5. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Research* 2016;5:2911-.
6. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res* 2016;5:2911.
7. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(3):941-5.
8. Casadei L, Madrigale A, Puca F, Manicuti C, Emidi E, Piccione E, et al. The role of serum anti-Müllerian hormone (HAM) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2013;29(6):545-50.
9. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. HAM and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011 Jan-Feb;17(1):46-54.
10. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of

ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013 Jan-Feb;19(1):26-36.

11. Penarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. *Human Reproduction* 2005;20(4):915-22.

12. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (HAM) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human reproduction update* 2010;16(2):113-30.

13. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, et al. Anti-Müllerian hormone (HAM) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reproductive biology* 2014;14(3):176-81.

14. Broer S, Eijkemans M, Scheffer G, Van Rooij I, De Vet A, Themmen A, et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(8):2532-9.

15. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PloS one* 2011;6(7):e22024.

16. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *The Journal of Clinical Endocrinology* 2012;97(5):1673-80.

17. Tehrani FR, Mansournia MA, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. Age-specific serum anti-Müllerian hormone levels: estimates from a large population-based sample. *Climacteric* 2014 Oct;17(5):591-7.

18. Lee JY, Jee BC, Lee JR, Kim CH, Park T, Yeon BR, et al. Age-related distributions of anti-Müllerian hormone level and anti-Müllerian hormone models. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 Aug;91(8):970-5.

19. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.

20. Albu D, Albu A. The relationship between anti-Müllerian hormone serum level and body mass index in a large cohort of infertile patients. *Endocrine* 2019 2019/01/01;63(1):157-63.
21. Elter K, Si` smanoglu A, Durmusoglu Fh. Intercycle variabilities of basal antral follicle count and ovarian volume in subfertile women and their relationship to reproductive aging: a prospective study. *Gynecological endocrinology* 2005;20(3):137-43.
22. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, De Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertility and sterility* 2008;90(2):395-400.
23. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Human Reproduction* 2009;25(1):221-7.
24. Gorkem U, Togrul C. Is There a Need to Alter the Timing of Anti-Müllerian Hormone Measurement During the Menstrual Cycle? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019 Jul;79(7):731-7.
25. Li HWR, Wong CYG, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives. *Contraception* 2011;83(6):582-5.
26. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2016 2016/07/01;106(1):6-15.
27. Saxena U, Ramani M, Singh P. Role of HAM as Diagnostic Tool for Polycystic Ovarian Syndrome. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2018 2018/04/01;68(2):117-22.

# 11. Anexos



**CENTRO DE FERTILIDAD - IECH**  
Av. Hidalgo No 1842 Pte., 3er. piso, Col. Obispado. Monterrey,  
Nuevo León. C.P 64060. Teléfonos: (81) 847 1888, (81) 8347 2099.  
Fax: (81) 8347 2040.

## CARTA CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO

### Título de Protocolo:

Caracterización de la función reproductiva de la población mexicana en base a los niveles de Hormona Antimülleriana.

### Investigador Principal:

Dr. Mario Alberto Garza Garza

### Nombre del Paciente:

---

A Usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y su usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

### 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La prueba de Hormona Antimülleriana (AMH) es un marcador que complementa a la consulta clínica, y nos demuestra la capacidad de una mujer de producir óvulos, para que posteriormente puedan fertilizarse y lograr un embarazo. Los ovarios de una mujer pueden producir miles de óvulos durante sus años fértiles. El número disminuye a medida que una mujer envejece. Los niveles de AMH muestran cuantos óvulos le quedan a una mujer. Esto se conoce como **reserva ovárica**.

Si una mujer tiene una reserva ovárica alta, tal vez tenga más posibilidades de quedar embarazada. También es posible que pueda esperar meses o años antes de intentar quedar embarazada. Si la reserva ovárica es baja, eso podría significar que va a tener problemas para quedar embarazada y que no debe esperar mucho para buscar un embarazo. En México se utilizan valores de referencia de población europea y de Estados Unidos para clasificar a las pacientes, ya que no se cuentan estudios que hayan analizado estos valores en nuestra población.

### 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO.

A Usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo principal el de clasificar los niveles de AMH de la población mexicana en general, para poder ofrecer una consejería reproductiva mucho más asertiva y veráz, aunado a la consulta de fertilidad.

### 3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

Obtendrá el beneficio de conocer los valores de su hormona antimülleriana de forma gratuita y contribuirá en la ciencia para que en un futuro otros pacientes puedan ser clasificados con este marcador de una forma mucho más sensible y específica.

### 4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

En caso de aceptar participar en el estudio, se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sobre sus antecedentes médicos y reproductivos; posteriormente se le realizará una toma de muestra sanguínea para conocer los valores de su AMH.

### 5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO.

Se le realizará una toma de sangre, con lo que pudiera presentar dolor y/o se puede llegar a formar una equimosis (o morete) en el sitio de punción. La frecuencia con la que se presenta estas molestias son muy bajas.

### 6. ACLARACIONES.

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.



**CENTRO DE FERTILIDAD - IECH**  
Av. Hidalgo No 1842 Pte., 3er. piso, Col. Obispado. Monterrey,  
Nuevo León. C.P 64060. Teléfonos: (81) 847 1888, (81) 8347 2099.  
Fax: (81) 8347 2040.

- Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que lo desee, aún y cuando el Investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, la razón de su decisión, la cuál será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado voluntario, que forma parte de este documento.

#### 7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo, \_\_\_\_\_, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este Estudio de Investigación.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

#### Esta parte debe ser completada por el Investigador o su representante:

He explicado al Sr. (a): \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la Investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en medida de lo posible y he preguntado si tienen alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_

Firma del Investigador Fecha

Datos para su localización:

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Celular: \_\_\_\_\_

## 12. Material suplementario

TABLA 1 SUPLEMENTARIA.

Puntos de corte para las pruebas de diagnóstico del análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) de los valores de la HAM de mujeres infértiles.

| Valor de HAM | Sensibilidad% | 95% IC             | Especificidad% | 95% IC             | índice de probabilidad |
|--------------|---------------|--------------------|----------------|--------------------|------------------------|
| < 1.560      | 64.41         | 55.44% a<br>72.47% | 62.99          | 54.33% a<br>70.89% | 1.740                  |
| < 1.590      | 65.25         | 56.30% a<br>73.24% | 62.99          | 54.33% a<br>70.89% | 1.763                  |
| < 1.605      | 65.25         | 56.30% a<br>73.24% | 62.20          | 53.53% a<br>70.16% | 1.727                  |

*HAM: hormona antimülleriana; IC: intervalo de confianza*

TABLA SUPLEMENTARIA 2.

Puntos de corte para las pruebas de diagnóstico del análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) de los valores de HAM de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

| Valor de HAM | Sensibilidad% | 95% IC              | Especificidad% | 95% IC             | índice de probabilidad |
|--------------|---------------|---------------------|----------------|--------------------|------------------------|
| > 3.760      | 72.41         | 54.28% to<br>85.30% | 71.03          | 64.62% a<br>76.69% | 2.499                  |
| > 3.775      | 72.41         | 54.28% to<br>85.30% | 71.50          | 65.11% a<br>77.12% | 2.540                  |
| > 3.795      | 68.97         | 50.77% to<br>82.72% | 71.96          | 65.60% a<br>77.55% | 2.460                  |

*HAM: hormona antimülleriana; IC: intervalo de confianza*