



---

---

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

**¿CUAL ES EL PUNTO DE CORTE MAS  
SIGNIFICATIVO DE HORMONA ANTIMULLERIANA COMO  
PREDICTOR DE LA RESPUESTA OVARICA, TASA DE  
EMBARAZO Y NACIDO VIVO?**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

SUB ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA  
REPRODUCCION HUMANA

**PRESENTA**

DR. JUAN PABLO DE JESUS GUAJARDO FLORES

**ASESOR DE TESIS**

DR. CARLOS GERARDO SALAZAR LOPEZ ORTIZ

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2018.



HOSPITAL ESPAÑOL



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.

Quiero agradecer a mis padres: Juan Guajardo Jaquez y Maria del Pilar Flores por el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de esta carrera tan hermosa, a mis hermanos Julian y Alejandro por ser mis compañeros de vida y a mi novia Alejandra por estar siempre a mi lado

A mi tío y maestro, el doctor Manuel Guajardo Jaquez, por su confianza, enseñanza y disposición en todo momento.

A esta institución de la que me siento tan orgulloso, a todos los médicos asociados y adscritos. Muchas gracias por sus enseñanzas y por todo el apoyo que les brindan a los residentes de este hospital.

Y con mucho cariño a mis maestros:

Dr. Carlos Gerardo Salazar Lopez Ortiz

Dr. Sergio Tellez Velasco

Dr. Jose Luis Castro Lopez

## **ÍNDICE**

- I. MARCO TEÓRICO**
  - A. INTRODUCCION**
  - B. EVALUACION DE LA RESERVA OVARICA**
  - C. FISIOLOGIA DE LA SECRECION DE HAM**
  - D. APLICACIONES CLINICAS DE HAM**
  - E. CONDICIONES QUE AFECTAN LA SECRECION DE HAM**
- II. ANTECEDENTES**
  - A. HAM COMO PREDICTOR DE EMBARAZO CLINICO**
- III. JUSTIFICACIÓN**
- IV. OBJETIVOS**
- V. HIPÓTESIS**
- VI. MATERIAL Y MÉTODOS**
- VII. RESULTADOS**
- VIII. DISCUSIÓN**
- IX. CONCLUSIONES**
- X. BIBLIOGRAFÍAS**

# I. Marco teórico

## INTRODUCCIÓN

El periodo de vida reproductiva en la mujer es muy variado y depende de múltiples factores, en general abarca de los 15 a los 44 años, sin embargo la fertilidad se reduce significativamente de los 35 a los 38 años de acuerdo a diferentes autores. La disminución de la fertilidad relacionada con la edad es debido a la disminución tanto de la cantidad y la calidad de los ovocitos, lo cual da como resultado la disminución de la reserva ovárica. (1)

El término reserva ovárica se utiliza para describir la capacidad funcional de los ovarios, y hace referencia al número y calidad de los ovocitos que quedan en el ovario en un momento determinado. El número máximo de ovocitos se alcanza a la semana 20 de gestación, cuando el ovario contiene entre 6-7 millones (Baker, 1963). El número se reduce al nacimiento hasta 1-2 millones y al momento de la pubertad se reduce a menos de 400 000, de las cuales menos de 500 están destinadas a ovular, a los 37 años se calculan 25000 ovocitos y a los 50 años 1000 ovocitos aproximadamente edad promedio de aparición de la menopausia. (2)

Es importante evaluar dicha reserva ovárica en mujeres que se someten a ciclos de fertilización in vitro, ya que el éxito del tratamiento depende del desarrollo multi folicular, una mala respuesta a la estimulación ovárica repercutirá en una baja tasa de recuperación de ovocitos maduros. Una adecuada evaluación de la reserva ovárica en pacientes que se someterán a ciclos de FIV, puede ayudar a dirigir el manejo de la paciente con respecto a la dosis y el tipo de gonadotrofinas utilizadas o bien a la no realización del procedimiento. (3)

## EVALUACION DE LA RESERVA OVARICA

En los últimos años se han desarrollado muchas pruebas para tratar de predecir el resultado de ciclos de FIV, es decir predecir el número de ovocitos recuperados o el logro de embarazo, dentro de los cuales se encuentran: (4)

- FSH

Se ha demostrado que los niveles basales de FSH presentan una gran variabilidad entre ciclos en una misma paciente, lo cual ha limitado su viabilidad como marcador de reserva ovárica. Sin embargo (Esposito 2002) demostró que niveles superiores a 10 UI/L de FSH determina una pobre respuesta (3 a 4 ovocitos recuperados) con una especificidad del 83 %. Aunque con una sensibilidad menor, por lo cual se ha determinado que FSH basal no debe ser usado como único indicador para predecir una pobre respuesta. (5)

- ESTRADIOL

Los niveles de estradiol basales son de menor importancia, y suelen utilizarse como medida complementaria en la evaluación hormonal de mujeres con niveles de FSH normal.(5)

- CONTEO FOLICULAR ANTRAL (CFA)

El número de folículos antrales en fase folicular temprana correlaciona con la reserva ovárica, se ha determinado que la disminución del conteo folicular antral por ecografía es un signo de envejecimiento ovárico y aparece incluso antes de la elevación de las cifras de FSH. Se determina mediante ultrasonido endovaginal, con la medición manual de folículos de entre 2 a 10 mm, se ha asociado con un buen valor predictivo que muestra una relación lineal con el número de ovocitos recuperados,(6) Sin embargo los informes que analizan la tasa de embarazo clínico y la tasa de nacido vivo no son concluyentes, de igual forma CFA no ha demostrado ser predictivo de la calidad del embrión. (7)

- HORMONA ANTIMULLERIANA (HAM)

La hormona antimulleriana (HAM) es una glicoproteína dimérica que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante beta, es secretada por las células de la granulosa de folículos antrales y pre antrales, es considerado el mejor marcador bioquímico de reserva ovárica, en comparación con otros marcadores como la edad, Hormona Folículo Estimulante FSH (en el día 3), estradiol e Inhibina y tiene un valor predictivo similar al conteo folicular antral. (8)

#### FISIOLOGIA DE LA SECRECION DE HAM

HAM ha sido conocida por su papel en la diferenciación sexual masculina, a partir de la castración fetal en conejos, se demostró que un factor testicular independiente de la testosterona era responsable de la regresión de los conductos mullerianos durante la diferenciación sexual masculina, (Jost 1947), posteriormente (Josso 1993) demostró que tal factor era producido por las células de sertoli, (Hutson 1981) demostró que el ovario era capaz de producir HAM desde el desarrollo embrionario temprano hasta la edad adulta. La liberación de HAM por parte de las células de la granulosa, conduce a niveles séricos medibles, y estas concentraciones son directamente proporcionales al número de folículos en desarrollo en los ovarios, por lo tanto HAM se consideró un marcador para el proceso de envejecimiento ovárico. (9)

HAM es expresada en células de la granulosa de folículos en crecimiento, en ratones la expresión inicia tan pronto los folículos primordiales son reclutados para crecer, y se observa una mayor expresión en folículos pre antrales y antrales pequeños, finalmente HAM deja de expresarse en las células de la granulosa durante las etapas de crecimiento folicular FSH dependientes y en folículos atrecicos (Durlinger 2002) sin embargo la expresión persiste en las células del cumulo en folículos pre ovulatorios, (10) en humanos la expresión de HAM es similar. (11)

En ausencia de HAM, los folículos primordiales son reclutados a un ritmo más rápido, lo que resulta en un agotamiento de los folículos primordiales a una edad más joven, se ha determinado un efecto inhibitor de HAM para la transición de un folículo primordial a un folículo primario. (12) Existe evidencia acerca de HAM reduce la sensibilidad del folículo a FSH in vitro e in vivo, por lo tanto se sugiere que HAM está implicado en la regulación de la iniciación del crecimiento folicular así como en su sensibilidad ante FSH, y recientemente se ha sugerido que HAM ejerce un papel fisiológico en la regulación negativa de la función de aromatasa

de las células de la granulosa hasta que la selección folicular termina, varios estudios han demostrado que la expresión permanece alta hasta que un folículo alcanza un diámetro de 8 mm. (13) De hecho las concentraciones intra foliculares de HAM, en los folículos antrales humanos, muestran una reducción gradual conforme el diámetro de los folículos aumenta, y se observa un fuerte descenso cuando el folículo alcanza los 8 mm. La disminución rápida de la expresión de HAM, se correlaciona con la transición de una baja expresión de estrógenos a un rápido aumento de la expresión de los mismos. (14) Figura 1

Figura 1.- Fisiología de la secreción de HAM de acuerdo al desarrollo folicular

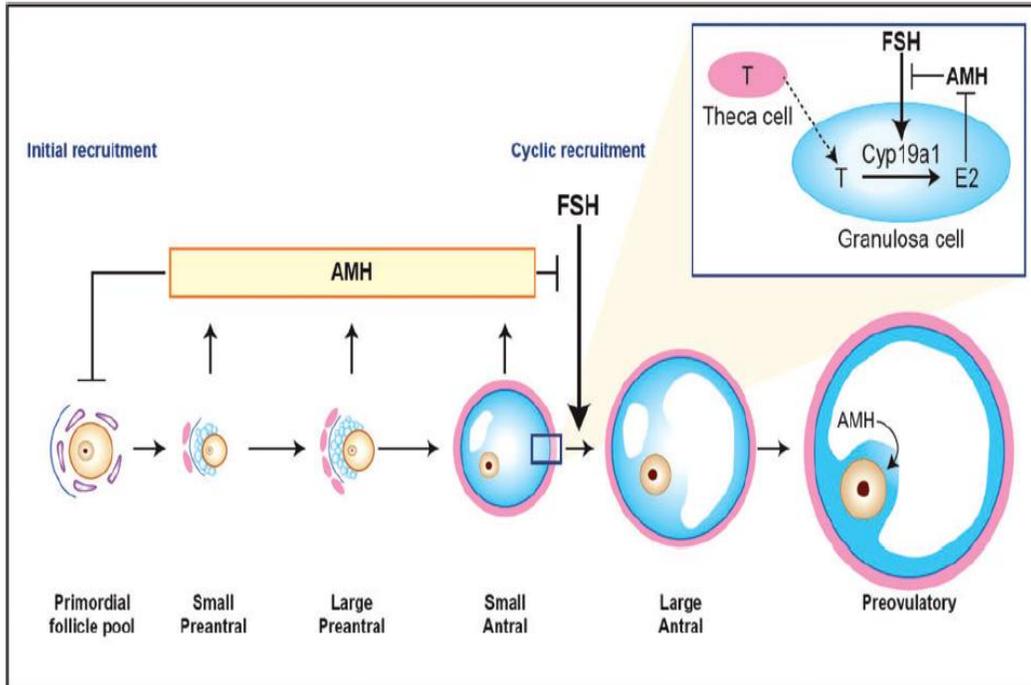


Imagen tomada de (The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women Human Reproduction Update, Vol.20, No.3 pp. 370–385, 2014) (9)

### APLICACIONES CLINICAS DE HAM

Gracias a las características fisiológicas de la secreción de HAM, esta se ha convertido en un marcador con una amplia gama de aplicaciones clínicas, basado en su capacidad para representar el número de folículos antrales y pre antrales presentes en los ovarios, entre las que se encuentran: (9)

- Predicción de la respuesta ovárica a la hiperestimulación ovárica controlada
- Evaluación del daño infringido por agentes externos (cirugía, radioterapia, quimioterapia)
- Diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura
- Se ha sugerido su uso como marcador del exceso de folículos antrales en mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos
- Probable aplicación como predictor del momento de llegada de la menopausia

## CONDICIONES QUE AFECTAN LA CONCENTRACION SERICA DE HAM

Existen condiciones que pueden afectar la secreción a nivel de las células de la granulosa de HAM, incluso en ausencia de estas condiciones la variabilidad interindividual de HAM es alta, debido principalmente a la alta variabilidad en el número de folículos antrales en pacientes de la misma edad. (15) La mayoría de los estudios indican que HAM es relativamente estable a lo largo del ciclo menstrual, sin embargo (Hadlow 2013) en su estudio reporto una variabilidad inter individual a lo largo del ciclo en el 80% de las pacientes. (16) las condiciones en las cuales se ha estudiado una probable relación con la secreción de HAM son las siguientes:

- Etnia

Se ha informado de una variación étnica en cuanto a las concentraciones de HAM, se ha encontrado que la raza afroamericana e hispana, presentan niveles en suero de HAM inferiores a mujeres de raza blanca. (17,18)

- IMC

Diversos estudios investigaron la relación entre HAM con IMC la cual no ha sido probada consistentemente, de igual forma se ha planteado relación de HAM con tabaquismo con resultados contradictorios,(19)

- ACOS

En cuanto al uso de anticonceptivos, recientemente un estudio que comparo mujeres usuarias y no usuarias de anticonceptivos, informo niveles 29.8 % más bajos de HAM en usuarias de ACOS. (20)

- Embarazo

Se ha informado una disminución de hasta el 50% de los niveles séricos de HAM durante en el embarazo sobre todo en el segundo y el tercer trimestre de la gestación. (21)

## II. ANTECEDENTES

### HAM COMO PREDICTOR DE EMBARAZO CLINICO

Existen muchos estudios que validan el uso de HAM como un excelente predictor del número de ovocitos recuperados en ciclos de FIV, sin embargo en cuanto a tasa de implantación, embarazo clínico o tasa de nacido vivo los resultados aún no son concluyentes, existen estudios pequeños como el reportado por (Hyun Jo 2015) el cual incluyo 188 mujeres mayores de 40 años, y determino una mayor tasa de embarazo clínico 24.2% en comparación con 7.2% en el grupo con una HAM normal, usando como punto de corte de 1,0 ng/dl,(22) sin embargo. en un meta análisis publicado en enero de 2015 por (Tal Reshef) el cual evaluó tasa de

implantación y embarazo clínico, que agrupo 19 artículos con un total de 5373 pacientes, cuatro de los estudios evaluaron predicción en implantación, se generaron estimaciones globales de una sensibilidad 52.2 % y una especificidad del 61.1 % (IC 95%) sin embargo describe el artículo se requiere tener precaución con estos datos ya que en todos los artículos se tomó un punto de corte diferente para HAM, en cuanto a predicción de embarazo clínico se tomaron en cuenta los 19 estudios y se determinó estimaciones globales de sensibilidad de 44% y especificidad de 66.5 % (IC 95%) de HAM como predictor de embarazo clínico, el estudio concluye que si bien HAM guarda relación con las tasas de implantación y de embarazo clínico su poder predictivo es débil. (23)

### **III. Justificación**

Es importante evaluar la reserva ovárica en mujeres que se someten a ciclos de fertilización invitro (FIV), en la actualidad existen muchas herramientas para este fin,

la Hormona Antimulleriana HAM es una glicoproteína dimerica perteneciente a la familia del factor de crecimiento transformante beta y es considerado como el mejor marcador bioquímico de reserva ovárica, es importante evaluar HAM en cuanto a su poder de predicción de la respuesta ovárica a la estimulación así como tasa de embarazo y nacido vivo.

De igual forma es importante determinar el punto de corte mas significativo para toma de decisiones en fertilidad

### **IV. Objetivos**

- 1.- Evaluar la eficacia de HAM en cuanto a predicción de la respuesta ovárica, tasa de embarazo y nacido vivo.
- 2.- Determinar cuál es el punto de corte más significativo para toma de decisiones en ciclos de FIV

### **V. Hipótesis**

1. HAM es de acuerdo a lo reportado por la literatura el mejor marcador bioquímico de reserva ovárica por lo que se espera que sea un buen parámetro de predicción de recuperación de ovocitos
2. HAM en cuanto a predicción de tasa de embarazo y nacido vivo los datos en la literatura son contradictorios sin embargo esperamos encontrar un

punto de corte en el cual se pueda predecir elevación de tasa de embarazo y nacido vivo

## **VI. Material y métodos**

En este estudio retrospectivo, analítico y observacional se evaluaron 223 ciclos de estimulación ovárica controlada para ciclos FIV, los cuales cuentan en expediente con medición de HAM y CFA en un periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 30 de junio de 2017.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad de 20 a 44 años
- Ciclos menstruales regulares
- Contar con HAM y CFA en expediente clínico

Los criterios de exclusión fueron:

- Infertilidad de factor masculino
- Cavidad uterina anormal por histerosalpingografía
- Hallazgos ultrasonográficos de hidrosalpinx o endometrioma
- Trastornos endocrinos
- Usuarías de anticonceptivos en los últimos 3 meses
- Antecedente de cirugía ovárica radioterapia o quimioterapia

Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron sometidas a protocolo de estimulación con gonadotropinas, en diferentes presentaciones, que incluyo FSH recombinante o urinaria así como combinación de merotropinas a diferentes dosis, el esquema fue elegido por cada médico tratante y fue ajustado individualmente por el médico durante el periodo de estimulación. Se inicio dosis de antagonista para provocar una supresión pituitaria de acuerdo a criterios utilizados por diferentes médicos tratantes. Las pacientes recibieron dosis de disparo con gonadotropina corionica humana recombinante o urinaria de acuerdo a las preferencias del los médicos tratantes y se realizo la captura de ovocitos 35 horas después del disparo en todos los casos.

Se dividieron en grupos usando diferentes puntos de corte (0.5, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75 y 2.0 ng/dl) en los cuales se evaluaron las siguientes variables: ovocitos recuperados, maduros, fecundados y embriones obtenidos así como tasa de embarazo y nacido vivo, para determinar cuál punto de corte genera diferencia estadísticamente significativa, posteriormente se dividieron los ciclos en aquellos con logro de embarazo y en los que no, así como en los que se obtuvo un recién nacido vivo y en los que no, para determinar las diferencias entre estos grupos, En cuanto al análisis estadístico para las variables cuantitativas, se realizó una comparación de medias, usando la prueba T de Student, mediante el programa estadístico SPSS IBM y para las variables porcentuales se realizó una prueba de hipótesis de comparación de percentiles mediante el programa estadístico Minitab.

## VII. Resultados

Este estudio incluyó un total de 223 ciclos de estimulación para FIV, se observó media de edad general de 39.4 años (con una desviación estándar de +/- 4 años), media de ovocitos recuperados de 7.7, media de ovocitos maduros de 6.5, media de ovocitos fecundados 4.3, media de embriones 1.9, se realizó transferencia de embriones en fresco en 69 ciclos, con una tasa de transferencia de 30.9%, de dichas transferencias, se obtuvo embarazo en 22 ciclos con lo cual se calculó una tasa de embarazo de 31%, se logró nacido vivo en 11 ciclos con una tasa bebe en casa de 15.9%.

### División en grupos

Se dividieron los ciclos en grupos de acuerdo a la medición de HAM, usando diferentes puntos de corte (0.5, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75 y 2.0 ng/dl).

#### Punto de corte HAM 0.5 ng/dl

**Grupo a).**- menor de 0.5 ng/dl, con un total de 64 ciclos, media de edad 40.1, media de IMC de 23.5, m2, media de CFA de 5.1, media de estradiol 1493, media de ovocitos recuperados 4.5, media de ovocitos maduros de 3.7, media de ovocitos fecundados 2.7, media de embriones 1.7, con una tasa de transferencia de 28.1%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 27.7% y una tasa de nacido vivo de 5.5%.

**Grupo b).**- mayor de 0.5 ng/dl, con un total de 159 ciclos, media de edad 39.1, media de IMC de 23.9, m2, media de CFA de 8.4, media de estradiol 2706, media de ovocitos recuperados 9.1, media de ovocitos maduros de 7.5, media de ovocitos fecundados 4.9, media de embriones 2.0, con una tasa de transferencia de 32%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 33.3% y una tasa de nacido vivo de 17.6%

#### Punto de corte HAM 1.0 ng/dl

**Grupo a).**- menor de 1.0 ng/dl, con un total de 109 ciclos, media de edad 39.6, media de IMC de 23.9, m2, media de CFA de 5.9, media de estradiol 1727, media de ovocitos recuperados 5.0, media de ovocitos maduros de 4.1, media de ovocitos fecundados 2.8, media de embriones 1.7, con una tasa de transferencia de 31.1%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 26.4% y una tasa de nacido vivo de 14.7%.

**Grupo b).**- mayor de 1.0 ng/dl, con un total de 114 ciclos, media de edad 39.3, media de IMC de 23.7, m2, media de CFA de 9.0, media de estradiol 2954, media de ovocitos recuperados 10.4, media de ovocitos maduros de 8.7, media de ovocitos fecundados 5.7, media de embriones 2.2, con una tasa de transferencia de 30.7%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 37.1% y una tasa de nacido vivo de 17.1%.

#### Punto de corte HAM 1.25 ng/dl

**Grupo a).**- menor de 1.25 ng/dl, con un total de 128 ciclos, media de edad 39.5, media de IMC de 23.6, m2, media de CFA de 6.0, media de estradiol 1834, media

de ovocitos recuperados 5.1, media de ovocitos maduros de 4.2, media de ovocitos fecundados 2.9, media de embriones 1.6, con una tasa de transferencia de 31.2%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 27.5% y una tasa de nacido vivo de 12.5%.

**Grupo b).**- mayor de 1.25 ng/dl, con un total de 95 ciclos, media de edad 39.3, media de IMC de 24.1, m2, media de CFA de 9.5, media de estradiol 3065, media de ovocitos recuperados 11.3, media de ovocitos maduros de 9.4, media de ovocitos fecundados 6.1, media de embriones 2.4, con una tasa de transferencia de 30.5%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 37.9% y una tasa de nacido vivo de 20.6%.

#### **Punto de corte HAM 1.5 ng/dl**

**Grupo a).**- menor de 1.5 ng/dl, con un total de 143 ciclos, media de edad 39.6, media de IMC de 23.6, m2, media de CFA de 6.4, media de estradiol 1933, media de ovocitos recuperados 5.7, media de ovocitos maduros de 4.8, media de ovocitos fecundados 3.2, media de embriones 1.6, con una tasa de transferencia de 30.7%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 29.5% y una tasa de nacido vivo de 13.5%.

**Grupo b).**- mayor de 1.5 ng/dl, con un total de 80 ciclos, media de edad 39.1, media de IMC de 24.2, m2, media de CFA de 9.3, media de estradiol 3126, media de ovocitos recuperados 11.3, media de ovocitos maduros de 9.5, media de ovocitos fecundados 6.2, media de embriones 2.6, con una tasa de transferencia de 31.2%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 36% y una tasa de nacido vivo de 20.0%.

#### **Punto de corte HAM 1.75 ng/dl**

**Grupo a).**- menor de 1.75 ng/dl, con un total de 162 ciclos, media de edad 39.6, media de IMC de 23.6, m2, media de CFA de 6.7, media de estradiol 1988, media de ovocitos recuperados 5.9, media de ovocitos maduros de 5.0, media de ovocitos fecundados 3.3, media de embriones 1.6, con una tasa de transferencia de 30.2%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 28.5% y una tasa de nacido vivo de 14.2%.

**Grupo b).**- mayor de 1.75 ng/dl, con un total de 61 ciclos, media de edad 38.8, media de IMC de 24.4, m2, media de CFA de 9.5, media de estradiol 3371, media de ovocitos recuperados 12.5, media de ovocitos maduros de 10.3, media de ovocitos fecundados 7.0, media de embriones 2.9, con una tasa de transferencia de 32.7%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 40% y una tasa de nacido vivo de 20%.

#### **Punto de corte HAM 2.0 ng/dl**

**Grupo a).**- menor de 2.0 ng/dl, con un total de 171 ciclos, media de edad 39.8, media de IMC de 23.6, m2, media de CFA de 6.7, media de estradiol 2040, media de ovocitos recuperados 6.1, media de ovocitos maduros de 5.1, media de ovocitos fecundados 3.4, media de embriones 1.6, con una tasa de transferencia de 31.4%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 29.6% y una tasa de nacido vivo de 14.8%.

**Grupo b).-** mayor de 2.0 ng/dl, con un total de 52 ciclos, media de edad 38.3, media de IMC de 24.5, m2, media de CFA de 10, media de estradiol 3451, media de ovocitos recuperados 13, media de ovocitos maduros de 10.8, media de ovocitos fecundados 7.3, media de embriones 3.0, con una tasa de transferencia de 28.8%, de dichas transferencias, se obtuvo una tasa de embarazo de 40% y una tasa de nacido vivo de 20%. Tabla 1

Tabla 1.- Comparación de puntos de corte

	HAM < 0.5 ng/ml (64)	HAM > 0.5 ng/ml (159)	P	HAM < 1.0 ng/ml (109)	HAM > 1.0 ng/ml (114)	P	HAM <1.25 ng/ml (128)	HAM > 1.25 ng/ml (95)	P
Edad (años)	40.1	39.1	<b>0.053</b>	39.6	39.3	<b>0.532</b>	39.5	39.3	<b>0.550</b>
IMC (M2)	23.5	23.9	<b>0.404</b>	23.9	23.7	<b>0.770</b>	23.6	24.1	<b>0.365</b>
CFA (n)	5.1	8.4	<b>0.001</b>	5.9	9.0	<b>0.001</b>	6.0	9.5	<b>0.001</b>
ESTRADIOL(pg/ml)	1493	2706	<b>0.001</b>	1727	2954	<b>0.001</b>	1834	3065	<b>0.001</b>
OVOCITOS RECUPERADOS (n)	4.5	9.1	<b>0.001</b>	5.0	10.4	<b>0.001</b>	5.1	11.3	<b>0.001</b>
OVOCITOS MADUROS (n)	3.7	7.5	<b>0.001</b>	4.1	8.7	<b>0.001</b>	4.2	9.4	<b>0.001</b>
OVOCITOS FECUNDADOS (n)	2.7	4.9	<b>0.001</b>	2.8	5.7	<b>0.001</b>	2.9	6.1	<b>0.001</b>
EMBRIONES	1.7	2.0	<b>0.368</b>	1.7	2.2	<b>0.090</b>	1.6	2.4	<b>0.007</b>
% DE TRANSFER	28.1	32.0	<b>0.557</b>	31.1	30.7	<b>0.937</b>	31.2	30.5	<b>0.908</b>
TASA DE EMBARAZO	27.7	33.3	<b>0.328</b>	26.4	37.1	<b>0.169</b>	27.5	37.9	<b>0.181</b>
TASA DE NACIDO VIVO	5.5	17.6	<b>0.056</b>	14.7	17.1	<b>0.391</b>	12.5	20.6	<b>0.186</b>

	HAM < 1.5 ng/ml (64)	HAM > 1.5 ng/ml (159)	P	HAM < 1.75 ng/ml (109)	HAM > 1.75 ng/ml (114)	P	HAM < 2.0 ng/ml (128)	HAM > 2.0 ng/ml (95)	P
Edad (años)	39.6	39.1	<b>0.308</b>	39.6	38.8	<b>0.104</b>	39.8	38.3	<b>0.006</b>
IMC (M2)	23.6	24.2	<b>0.240</b>	23.6	24.4	<b>0.166</b>	23.6	24.5	<b>0.114</b>
CFA (n)	6.4	9.3	<b>0.001</b>	6.7	9.5	<b>0.001</b>	6.7	10	<b>0.001</b>
ESTRADIOL(pg/ml)	1933	3126	<b>0.001</b>	1988	3371	<b>0.001</b>	2040	3451	<b>0.001</b>
OVOCITOS RECUPERADOS (n)	5.7	11.3	<b>0.001</b>	5.9	12.5	<b>0.001</b>	6.1	13.0	<b>0.001</b>
OVOCITOS MADUROS (n)	4.8	9.5	<b>0.001</b>	5.0	10.3	<b>0.001</b>	5.1	10.8	<b>0.001</b>
OVOCITOS FECUNDADOS (n)	3.2	6.2	<b>0.001</b>	3.3	7.0	<b>0.001</b>	3.4	7.3	<b>0.001</b>
EMBRIONES	1.6	2.6	<b>0.002</b>	1.6	2.9	<b>0.001</b>	1.6	3.0	<b>0.001</b>
% DE TRANSFER	30.7	31.2	<b>0.941</b>	30.2	32.7	<b>0.717</b>	31.5	28.8	<b>0.705</b>
TASA DE EMBARAZO	29.5	36	<b>0.292</b>	28.5	40	<b>0.259</b>	29.6	40	<b>0.231</b>
TASA DE NACIDO VIVO	13.5	20	<b>0.252</b>	14.2	20	<b>0.398</b>	14.8	20	<b>0.325</b>

### Embarazo clínico

De los 69 ciclos en los cuales se realizó transferencia de embriones en fresco, se realizó una división de grupos en aquellos ciclos en los cuales se logró embarazo y en los que no, para comparar las variables en cada uno de los grupos.

**Grupo a).**- embarazo clínico un total de 22 ciclos, media de edad 39.3, media de IMC de 24.4, m2, media de HAM 1.3 ng/ml, media de CFA de 6.3, media de estradiol 2115, media de ovocitos recuperados 8.5, media de ovocitos maduros de 7.6, media de ovocitos fecundados 5.9 y media de embriones 3.3.

**Grupo b).**- ciclos sin logro de embarazo con un total de 47 ciclos, media de edad 39.5, media de IMC de 24.8, m2, media de HAM 1.1 ng/ml, media de CFA de 7.4, media de estradiol 1906, media de ovocitos recuperados 7.4, media de ovocitos maduros de 6.0, media de ovocitos fecundados 4.5 y media de embriones 2.4.

Tabla 2

Tabla 2.- Comparación de ciclos con nacido vivo con ciclos fallidos

	Embarazo clínico (22)	No embarazo (47)	P
Edad (años)	39.3	39.5	0.843
IMC	24.4	24.8	0.717
HAM	1.3	1.1	0.456
CFA	6.3	7.4	0.239
ESTRADIOL	2115	1906	0.582
OVOCCITOS RECUPERADOS	8.5	7.4	0.432
OVOCITOS MADUROS	7.6	6.0	0.161
OVOCITOS FECUNDADOS	5.9	4.5	0.141
EMBRIONES	3.3	2.4	0.033

### Recién nacido vivo

De los 69 ciclos en los cuales se realizó transferencia de embriones en fresco, se realizó una división de grupos en aquellos ciclos en los cuales se logró tener un recién nacido vivo en casa y en los que no, para comparar las variables en cada uno de los grupos.

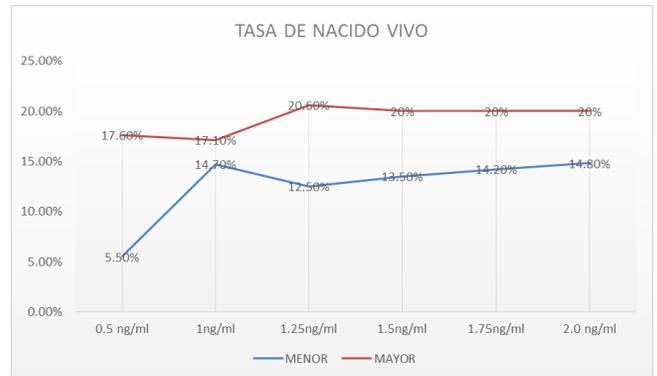
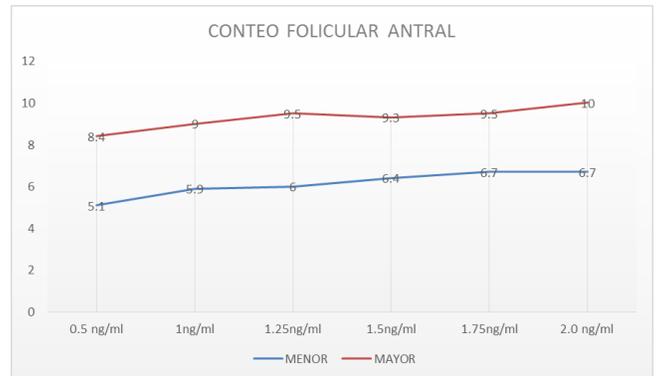
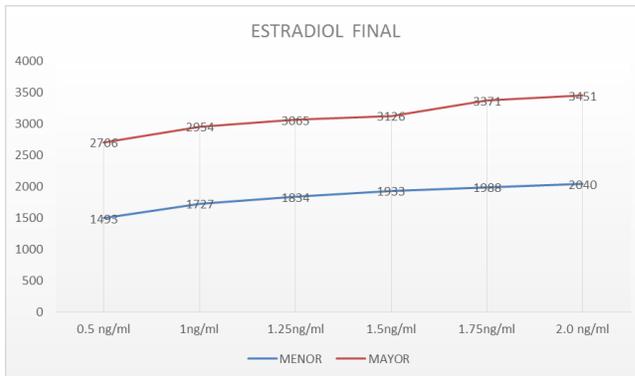
**Grupo a).**- recién nacido vivo con un total de 11 ciclos, media de edad 38.7, media de IMC de 24.4, m2, media de HAM 1.4 ng/ml, media de CFA de 7.2, media de estradiol 2456, media de ovocitos recuperados 9.7, media de ovocitos maduros de 8.4, media de ovocitos fecundados 5.5 y media de embriones 3.7.

**Grupo b).**- ciclos fallidos con un total de 58 ciclos, media de edad 39.6, media de IMC de 24.7, m2, media de HAM 1.1 ng/ml, media de CFA de 7.0, media de estradiol 1881, media de ovocitos recuperados 7.4, media de ovocitos maduros de 6.2, media de ovocitos fecundados 4.9 y media de embriones 2.5. Tabla 3

Tabla 3.- Comparación de ciclos con nacido vivo con ciclos fallidos

	<b>Recién nacido vivo</b>	<b>Fallido</b>	<b>P</b>
	<b>(11)</b>	<b>(58)</b>	
<b>Edad (años)</b>	38.7	39.6	<b>0.454</b>
<b>IMC</b>	24.4	24.7	<b>0.798</b>
<b>HAM</b>	1.4	1.1	<b>0.523</b>
<b>CFA</b>	7.2	7.0	<b>0.848</b>
<b>ESTRADIOL</b>	2456	1881	<b>0.233</b>
<b>OVOCCITOS RECUPERADOS</b>	9.7	7.4	<b>0.184</b>
<b>OVOCITOS MADUROS</b>	8.4	6.2	<b>0.115</b>
<b>OVOCITOS FECUNDADOS</b>	5.5	4.9	<b>0.599</b>
<b>EMBRIONES</b>	3.7	2.5	<b>0.033</b>

Figura 2.- Comparación de puntos de corte



## VIII. Discusión

Al analizar todos los puntos de corte en este estudio, (0.5, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, y 2.0 ng/ml) se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las variables: ovocitos recuperados, maduros y fecundados en los grupos con HAM mayor, (**p 0.001 IC 95%**) sin embargo, al usar como punto de corte de 1.0 ng/ml se observa en el grupo de HAM mayor, una media de ovocitos recuperados de 10.4 en comparación con 5.0 en el grupo de HAM menor (**p 0.001 IC 95%**) esto es de importancia ya que según lo reportado por la literatura se requiere de una captura de 10 ovocitos para predecir, llegar a tener un embrión para transferir, sin embargo datos recientes reportados por el grupo Poseidon (Peter Humaidan, 2016) en relación a la tasa de aneuploidia por edad, el número de ovocitos necesarios para producir un embrión euploide variara dependiendo de la edad de la paciente (24).

En cuanto a recuperación de embriones solo se observó diferencia estadísticamente significativa a partir de utilizar 1.25 ng/ml como punto de corte, encontrando que en el grupo de HAM mayor se obtuvo una media de 2,4 embriones comparados con 1.6 en el grupo de HAM menor, siendo esto estadísticamente significativo, (**p 0.007 IC 95%**) aumentando la significancia conforme aumento el punto de corte, por lo cual consideramos que una HAM mayor de 1,25 puede predecir mayor probabilidades de tener un número mayor de embriones para transferir

Se observó una relación proporcional entre HAM y CFA para todos los puntos de corte, ya que todos los grupos de HAM mayor, la media de CFA fue mayor comparada con los grupos de HAM menor, siendo estadísticamente significativa en todos ellos (**p 0,001 IC 95%**), de igual forma se observó diferencia estadísticamente significativa al analizar las concentraciones séricas de estradiol en el día del disparo con HGC, tomadas como concentración de estradiol final, ya que en todos los grupos de HAM mayor, el estradiol fue significativamente más alto (**p 0.001 IC 95%**), cabe destacar que a partir del punto de corte 1.25 ng/dl la media de estradiol fue 3065 pg/ml, aumentando la misma al aumentar el punto de corte, tomando en cuenta que en nuestro centro se toma un estradiol mayor a 3000 pg/ml como factor de riesgo para presentar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), consideramos que una cifra de HAM mayor de 1,25 ng/ml es también un factor de riesgo para presentar dicho síndrome.

Ni El porcentaje de transferencia ni el IMC tuvieron diferencia significativa en los diferentes grupos, por otro lado a pesar de que la tasa de embarazo fue más elevada en todos los grupos de HAM mayor, en comparación con HAM menor, esta diferencia no alcanza la significancia estadística,

En cuanto a tasa de nacido vivo, únicamente al utilizar el punto de corte de 0.5 ng/dl se observó diferencia estadísticamente significativa, ya que en el grupo de HAM menor, se obtuvo una tasa de nacido vivo del 5.5% comparada con 17.6%

en el grupo de HAM mayor (**p 0.056 IC 95%**) con lo cual concluimos que una HAM por abajo de 0.5 ng/ml predice una disminución en la probabilidad de tener un recién nacido vivo, para los demás puntos de corte a pesar de que se observó, mayor tasa de nacido vivo, en los grupos con HAM mayor esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La tasa de nacido vivo más elevada la obtuvimos al comparar grupos con punto de corte de 1.25 ng/ml donde se observó que el grupo de HAM mayor tuvo una tasa de nacido vivo de 20.6 % en comparación con 12.5 en el grupo de HAM menor (**p 0,186 IC 95%**) sin embargo como mencionamos anteriormente esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Al agrupar las pacientes que lograron embarazo y las que no, se observó una media mayor de HAM 1.3 ng/ml en el grupo de pacientes con logro de embarazo en comparación con 1,1 ng/dl en el grupo que no logro el embarazo, (**p 0.456 IC 95%**), esta diferencia no fue estadísticamente significativa, lo mismo ocurrió al agrupar ciclos con recién nacido vivo donde se obtuvo una media de HAM de 1.4 ng/ml en comparación con 1,1 ng/ml en el grupo de ciclos fallidos, (**p 0.523 IC 95%**) de igual forma sin significancia estadística.

## **IX. Conclusión**

Es HAM hoy en día, el marcador bioquímico mas importante, para la valoración de las pacientes que serán sometidas a protocolos de FIV, su efectividad como predictor de la respuesta ovárica fue puesta a prueba en este estudio, determinando que en todos los casos predice de forma adecuada una mayor recuperación de ovocitos, ovocitos maduros y ovocitos fecundados.

A pesar de que el punto de corte más difundido en la literatura sea 1.0 ng/ml, según los datos reflejados por este estudio, consideramos que 1.25 ng/ml es el punto de corte más significativo para HAM, ya que además de predecir una mayor recuperación de ovocitos, predice también una mayor obtención de embriones, esto concuerda con la clasificación del grupo POSEIDON, en la cual dentro de los parámetros que evalúan la reserva ovárica, se toma un punto de corte de 1,2 ng/ml. Debemos tomar en cuenta que al tener una mayor respuesta ovárica, también se eleva el riesgo de presentar un síndrome de hiperestimulación ovárica. Al igual que lo reportado por (Reshef Tal 2015) concluimos que si bien HAM guarda relación con las tasas de embarazo clínico y nacido vivo, su poder predictivo es débil y no cuenta con significancia estadística, sin embargo, usar un punto de corte de 0.5 ng/ml parece tener significancia estadística para predecir bajas probabilidades de tener un nacido vivo, hacen falta más estudios para determinar su verdadera eficacia en este sentido.

## X. Bibliografias

- 1.- J. Boivin. "Associations between maternal older age, family environment and parent and child wellbeing in families using assisted reproductive techniques to conceive" *Social Science & Medicine* 68 (2009) 1948–1955
- 2.- Richard Fleming. "Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone" *Reproductive BioMedicine Online* (2015) 31, 486–496
- 3.- Hyun Jong Park. "Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of clinical pregnancy in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycles in patients over 40 years of age" . *Clin Exp Reprod Med* (2015);42(4):143-148
- 4.- Hyun Jong Park . "The meaning of anti-Müllerian hormone levels in patients at a high risk of poor ovarian response" *Clin Exp Reprod Med* (2016);43(3):139-145
- 5.- Esposito T. "A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women." *Hum Reprod* 2002;17:118-23.
- 6.- Tsakos, E. " Predictive value of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET". *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014 290, 1249–1253.
- 7.- Jayaprakasan, K. "Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women". *Fertil. Steril* 2012. 98, 657–663.
- 8.- Weenen C. " Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment." *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-83.
- 9.- Didier Dewailly, "The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women *Human Reproduction Update*" Vol.20, No.3 pp. 370–385, 2014
- 10.- Durlinger AL, ." Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction*" 2002;124:601–609.
- 11.- Jeppesen JV, "Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection " *Mol Hum Reprod* 2013;19:519–527
- 12.- Durlinger AL, ." Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone." *Reproduction* 2002;124:601–609.
- 13.- Andersen CY, ." Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles". *Hum Reprod* 2010;25:1282–1287
- 14.- Grynberg M "Differential regulation of ovarian anti-mu"llerian hormone (AMH) by estradiol through a- and b-estrogen receptors." *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1649–1657.
- 15.- LaMarcaA, Spada E ."Normal serum anti-Mullerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012b;163:180–184
- 16.- Hadlow N, " Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response." *Fertil Steril* 2013; 99:1791–1797.

- 17 Schuh-Huerta SM. "Genetic variants and environmental factors associated with hormonal markers of ovarian reserve in Caucasian and African American women". *Hum Reprod* 2012; 27:594–608.
- 18.- Seifer DB,. "Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women." *Fertil Steril* 2009; 92:1674–1678
- 19.- Didier Dewailly, "The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women" *Human Reproduction Update*, Vol.20, No.3 pp. 370–385, 2014
- 20.- Bentzen JG,. "Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception." *Reprod Biomed Online* 2012;25:612–619.
- 21.- Nelson SM, " Longitudinal assessment of antimullerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin". *Fertil Steril* 2010;93:1356–1358.
- 22.- Hyun Jong Park "Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of clinical pregnancy in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycles in patients over 40 years of age" *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(4):143-148
- 23.- Reshef Tal "Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis" *Fertility and Sterility®* Vol. 103, No. 1, January 2015
- 24.- Peter Humaidan " The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome " 2016, McGraw-Hill Companies, Inc.