



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL**

“Evaluación de la Hormona Antimülleriana como predictor de la reserva ovárica y su asociación con los resultados en tratamientos de reproducción de alta complejidad”.

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA PRESENTADA POR**

DR. GERMÁN GABRIEL PALACIOS LÓPEZ

ASESOR INVESTIGADOR:

DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

JULIO 2019





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.

“Evaluación de la Hormona Antimulleriana como predictor de la reserva ovárica y su asociación con los resultados en tratamientos de reproducción de alta complejidad”

DRA. RAQUEL OCAMPO LUJANO

DIRECTORA GENERAL

Hospital Angeles del Pedregal

DR. ENRIQUE JUAN DÍAZ GREENE

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

Hospital Angeles del Pedregal

DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

Hospital Angeles del Pedregal

ÍNDICE

Resumen.....	4
Marco Teórico.....	6
Hipótesis	11
Objetivos	
Objetivo General.....	12
Objetivos específicos.....	12
Material y Métodos.....	13
Selección de muestra.....	14
Criterios de selección	
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Criterios de eliminación.....	14
Procedimiento para obtener la información.....	15
Determinación del tamaño de la muestra	15
Análisis Estadístico.....	16
Aspectos éticos.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	25
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

RESUMEN

“ Evaluación de la Hormona Antimülleriana como predictor de la reserva ovárica y su relación con los resultados en tratamientos de reproducción de alta complejidad”

Antecedentes

Para predecir el éxito de las técnicas de alta complejidad, se han usado los marcadores de la reserva ovárica, los cuales varían considerablemente entre cada mujer. La edad ovárica está asociada con un declive en el número de los ovocitos reflejado en un declive en la circulación de los niveles de AMH. Este marcador ha sido utilizado junto con otros parámetros para definir los criterios de baja respondedora en los tratamientos de reproducción asistida, por lo que se decidió evaluar su uso en nuestro centro de medicina reproductiva.

Objetivos

Determinar la asociación del nivel de la hormona antimülleriana basal como marcador de la reserva ovárica y su utilidad en predecir la respuesta en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad

Materiales y Métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal de pacientes del Hospital ángeles Pedregal desde 2010-2018, diagnóstico de infertilidad, cualquier tipo, sin límite de edad, sometidas a tratamientos de reproducción de alta complejidad. Para cada caso se analizaron la edad, estudios hormonales, conteo de folículos antrales, número de folículos el día del disparo y el recuento de ovocitos capturados, ovocitos metafase II y el resultado final del tratamiento. Para el análisis estadístico de los resultados se analizaron con programas de paquetes de datos (Microsoft Excel® y de IBM SPSS Statistics® versión 20).

Resultados

231 pacientes, 5% de los casos de las variaciones de la AMH se relacionan con la edad ($R^2 = 0.056$, Pearson de $.236$, ANOVA $p < 0.000$), con disminución anual de 0.113 ng/ml. Mediante U de Mann-Whitney PCOS ($p < 0.002$) y cirugía ovárica ($p < 0.015$) modifican los niveles de AMH, no así endometriosis y tener un solo ovario ($p > 0.05$). Correlación entre AMH y el número folículos antrales, negativa, media, lineal (Spearman de -0.600 , $p < 0.000$), igual para conteo folicular antral final. Mediante regresión logística, incluyendo AMH, SOPQ ($p < 0.168$) y cirugía ovárica ($p < 0.261$). El 42% ($R^2 = 0.429$) de los ovocitos capturados, puede ser predicho por estas variables, teniendo el SOPQ un valor negativo en relación al mismo (-1737), siendo la AMH el que más lo predice ($p < 0.000$). Los resultados en el segundo caso no variaron mucho. Se analizaron los rangos de AMH, mediante ANOVA ($P < 0.000$), encontrando que en el grupo de AMH < 0.7 ng/ml hubo menos ovocitos. Finalmente mediante la prueba U de Mann-Whitney se determinó que la distribución de la hormona antimülleriana es igual entre las pacientes que presentaban o no embarazo ($p < 0.767$).

Conclusión

Determinar los valores de AMH sigue siendo útil, ayuda en asesorías personalizadas a las pacientes y brinda datos de la reserva ovárica, con buen valor predictivo sobre la respuesta a los tratamientos y lo que esperamos con nuestras intervenciones. Protocolos de tratamiento individualizados con este tipo de biomarcadores son parte de la medicina de hoy y del futuro.

SUMMARY

“ Evaluation of the Antimullerian Hormone as a predictor of the ovarian reserve and its relation with outcomes of Advanced Reproduction Treatments ”

Background

To predict the success of Advanced Reproduction Treatments (ART), markers of ovarian reserve have been used, which vary considerably between each woman. Ovarian age is associated with a decline in the number of oocytes reflected in a decline in the circulation of Antimullerian (AMH) levels. This marker has been used together with other parameters to define the criteria of low responder in assisted reproduction treatments. We decided to evaluate its use in our center of reproductive medicine.

Objective

To determine the association of the level of basal AMH hormone as a marker of the ovarian reserve and its usefulness in predicting the response in ART.

Materials and methods

Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study of patients in the Hospital Angeles Pedregal from 2010-2018, with diagnosis of infertility, without age limit, submitted to ART. For each case: age, hormonal studies, antral follicle count, number of follicles on the day of triggering and the number of captured oocytes, metaphase II oocytes and the final treatment result, were analyzed. For the statistical analysis of the results, we analyzed data with packet programs (Microsoft Excel © and IBM SPSS Statistics © version 20).

Results

231 patients, 5% of cases of AMH variations are related to age (R^2 0.056, Pearson of .236, ANOVA p 0.000), with an annual decrease of 0.113 ng / ml. Using U Mann-Whitney test we identified that PCOS (p 0.002) and ovarian surgery (p 0.015) modify AMH levels, but are not modified by endometriosis and having only one ovary ($p > 0.05$). Correlation between AMH and the number of antral follicles was negative, medium and linear (Spearman of -600, p 0.00), same situation for final antral follicular count. Through logistic regression, we included AMH, SOPQ (p 0.168) and ovarian surgery (p 0.261) finding that 42% (R^2 : .429) of the captured oocytes can be predicted by these variables, with the SOPQ group having a negative value in relation to it (-1737), and the AMH predicting the most (p .000). In the second case values didn't vary much. The AMH ranges were analyzed by means using the ANOVA test (P 0.000), finding that in the AMH group of <0.7 ng / ml there were fewer oocytes. Finally, using the Mann-Whitney U test, it was determined that the distribution of antimulleriana hormone is equal between the patients who presented or not pregnancy (p 0.767).

Conclusion

Determining AMH values is still useful, helps in personalized consultations to patients and provides data on ovarian reserve, with good predictive value on the response to ART and what we expect with our interventions. Individualized treatment protocols with this type of biomarkers are part of the medicine of today and of the future.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

La infertilidad se ha convertido en un problema que va en aumento, afectando 20-80 millones de personas alrededor del mundo ¹. Las parejas infértiles representan aproximadamente el 10% de la población mundial de edad reproductiva y las tecnologías reproductivas asistidas representan actualmente el 1.2% del total de nacidos vivos en los Estados Unidos y hasta el 4% en algunos países Europeos ². La hiperestimulación ovárica controlada es la base del tratamiento para los protocolos de fertilización in vitro (FIV), con la que se obtienen ovocitos para su posterior fertilización. En los últimos años, los protocolos de estimulación ovárica han experimentado múltiples modificaciones todo esto con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo.

MARCADORES DE LA RESERVA OVÁRICA

Para predecir el éxito de las técnicas de alta complejidad y como factores pronóstico, se han usado los marcadores de la reserva ovárica, los cuales varían considerablemente entre cada mujer lo cual hace difícil a la vez predecir la vida productiva restante a una edad dada ³, esto ha sido de especial interés sobre todo en aquellas mujeres que han retrasado sus deseos de concebir a cambio de su desarrollo profesional ⁴. La medición directa y 100% fiable en nuestros días aún es imposible, sin embargo la medición de folículos antrales representa cuantitativamente el aspecto del envejecimiento ovárico ⁵. La edad ovárica está asociada con un declive en el número de los ovocitos reflejado en un declive en la circulación de los niveles de hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B y en un aumento en la fase folicular temprana de la hormona folículo estimulante y estradiol sanguíneos. Niveles bajos de inhibina B condicionan un rápido incremento de la FSH en la fase folicular; por lo tanto, la AMH, la FSH e inhibina B en la fase folicular se consideran biomarcadores de la reserva ovárica. Niveles altos de AMH inhiben la sensibilidad de FSH y el consiguiente reclutamiento folicular ⁶.

A mayor edad, menor respuesta ovárica independientemente de las dosis de medicamentos usados, esto ha sido demostrado en numerosas ocasiones y se ha visto relacionado a otros factores como la obesidad o alteraciones hormonales diversas (FSH) ⁷. Tener en consideración estos aspectos y su identificación antes de iniciar un programa de reproducción asistida de alta complejidad ha ayudado tanto a la selección del protocolo adecuado como a la asesoría pertinente por lo que han surgido con el tiempo esfuerzos por encontrar la prueba adecuada o la más certera para la evaluación correcta de la reserva ovárica ⁸. La reserva ovárica es un término de biología reproductiva que describe el potencial funcional del ovario; es decir, la capacidad ovárica de conjuntar la foliculogénesis y la esteroidogénesis, saberla, sobre todo después de los 40 años de edad, es importante, ya que los ciclos menstruales tienden a ser cortos e irregulares, debido a alteraciones en la fase proliferativa del ciclo menstrual y al acortamiento de la fase lútea, fundamentalmente por la disfunción de las células de la granulosa que conforman el cuerpo lúteo, simbolizando indirectamente que se está agotando ⁹.

LA HORMONA ANTIMULLERIANA COMO MARCADOR DE LA RESERVA OVÁRICA

En el camino se ha encontrado la utilidad de la toma de marcadores séricos por ejemplo de la hormona antimulleriana, mencionada previamente, un miembro de la familia del factor transformante β que es producido en las células de la granulosa ¹⁰, pertenece a la súper familia del factor de crecimiento transformante-p (TGF-p) y se considera un factor de crecimiento local y de diferenciación celular. Esta hormona solo se produce en el ovario por las células de la granulosa que rodean a los folículos antrales, preantrales y a los folículos pequeños. Por esto se piensa que las concentraciones séricas de hormona antimulleriana son un reflejo de la reserva ovárica y de la cohorte de folículos pequeños en desarrollo ¹¹. Los niveles más altos de AMH se han observado en folículos de hasta 6mm, en la pubertad y van disminuyendo conforme avanza la edad y es indetectable en la menopausia, aunque con la limitante de que es variable en cada ciclo, pero ha demostrado su utilidad como marcador de la reserva ovárica ^{12,13,14,15}.

Es decir que una mujer con un nivel bajo de AMH tiene una baja reserva ovárica y por ende esta más cercana a la menopausia, comparada con otra con niveles más altos de la misma edad, aunque ha habido estudios que no apoyan este argumento, toda vez que la gran mayoría de las veces las mediciones son únicas ¹⁶, se eleva en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, la cual es de por sí una causa de infertilidad ¹⁷, debido al alto número de folículos antrales e inclusive se relaciona al índice de masa corporal ¹⁸

Existe un estudio donde se observó en mujeres de Estados Unidos los valores que llegan a tener estas mujeres acorde al grupo de edad y el mismo ha servido como guía para orientar a las pacientes del nivel aproximado que tienen de reserva ovárica a una edad dada, lo cual se ha correlacionado con la respuesta en los ciclos de reproducción asistida ¹⁹. Sin embargo estas variaciones han hecho que el uso de la hormona antimulleriana sea controversial, ya que los valores de máximos y mínimos tienen rangos extremadamente amplios, sobre todo en lugares como en nuestra población, donde su uso ha sido poco extendido debido a su variabilidad y su costo, lo que han hecho que hace años no fuera rentable.

Este marcador ha sido utilizado junto con otros parámetros para definir los criterios de baja respondedora y ha ayudado a hacer un consenso sobre quienes son las pacientes que tendrán una menor respuesta en los tratamientos de reproducción asistida ²⁰. Derivado de ello surgió el interés de realizar estudios en las poblaciones donde se han encontrado variaciones conforme al avance de la edad. Siendo una realidad que en nuestra población no existe una curva del valor hormonal que refleje el comportamiento específico de nuestra población toda vez que en nuestro país, no existen estudios extensos de la hormona antimulleriana, su prevalencia y su distribución por edades específicas. Existe un estudio en Estados Unidos donde se obtuvieron los registros de 17,120 mujeres de pacientes atendidas en diversas clínicas de fertilidad de ese país, donde fue evidente que al pasar del tiempo la disminución de la HAM fue de 0.1 a 0.2 ng/ml, por año a partir de los 35 años, este estudio tuvo la virtud de tener las mediciones de un solo laboratorio, ²¹ a diferencia de estudios en Europa donde se analizaron menos pacientes y con la variación de que tuvieron muestras tomadas en laboratorios diferentes ^{22,23}. Una vez más estas amplias variaciones hacen que sea controversial su uso.

LA HORMONA ANTIMULLERIANA COMO MARCADOR PRONÓSTICO Y SU RELACIÓN CON LAS POBRES RESPONDEDORAS

El grupo mencionado previamente de pacientes denominadas “pobre respondedoras” las cuales son aquellas que no logran obtener resultados óptimos posterior a la estimulación, y que influyen tanto en el número de ovocitos capturados, como en el número de embriones para transferencia y por lo tanto en las tasas de embarazo, representan un 9-24% de pacientes con infertilidad presentan una pobre respuesta ovárica, pero datos recientes concluyen que esta cifra parece haber aumentado ligeramente en la última década. Estas pacientes son en su mayoría de edad avanzada y con una disminución de la reserva ovárica, sin embargo existe un grupo de pacientes pobre respondedoras mas jóvenes con y sin causa identificable, que pudieran tener una etiología endocrinológica y en las cuales la medición de hormona antimulleriana nos da una idea del panorama de porque a pesar de su edad tienen una baja respuesta.

Anteriormente se había propuesto y publicado en la literatura una gran variedad de definiciones para la pobre respuesta ovárica:

- Número de folículos maduros en el día de la administración de gonadotropina coriónica humana (HCG) (<2 a <5).
- Número de ovocitos recuperados (<4 a <6).
- Concentraciones séricas de estradiol (<100 pg / mL en el día 5 de estimulación o <300 a <600 pg / mL el día de HCG).
- Dosis total de gonadotropina utilizada y / o la dosis de estimulación diaria y / o duración prolongada de la estimulación con gonadotropina.

En el año 2011, un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología “ESHRE” por sus siglas en inglés, se reunió para establecer criterios simples, claros y reproducibles con el objetivo de unificar la definición a nivel mundial, se llegó a la conclusión que las pacientes con pobre respuesta ovárica deben considerarse con al menos dos de los siguientes criterios ²⁰:

- Un episodio previo de respuesta ovárica deficiente (≤ 3 ovocitos) con una dosis estándar de medicación.
- Reserva ovárica anormal con RFA <5-7 folículos o AMH <0.5-1.1 ng / mL
- Mujeres mayores de 40 años o que presentan otros factores de riesgo de mala respuesta como cirugía ovárica previa, defectos genéticos, quimioterapia, radioterapia y trastornos autoinmunes.

LA HORMONA ANTIMULLERIANA COMO PRONÓSTICO DE HIPERRESPUESTA

Varios autores coinciden en que el recuento de folículos antrales (AFC) por ecografía transvaginal, antes de la estimulación ovárica, es el mejor predictor de la respuesta a los ciclos de reproducción asistida. Así, el AFC en el inicio del ciclo ovárico puede informar sobre la reserva, pero también sobre el tipo de respuesta frente a la estimulación ovárica. Se considera una reserva ovárica adecuada cuando el recuento de folículos con antro (entre 3-8 mm), identificados en cada ovario, es mayor o igual a 5. El riesgo de hiperrespuesta se asocia a más de 10 folículos antrales en cada ovario ²⁴

Es por ello que el conteo de folículos antrales contra la medición de hormona antimulleriana ha tomado especial interés, ya que ambos son un buen reflejo de la reserva ovárica como se ha venido

mencionando, sobre todo ante este tipo de situaciones, para evitar una de las complicaciones más serias de este tipo de tratamientos que es el síndrome de hiperestimulación ovárica ²⁵. Por lo que por consenso un nivel superior de 3 ng/ml es un buen predictor de riesgo para una hiperrespuesta y un riesgo incrementado de esa patología la cual puede llevar inclusive a la muerte de la paciente en situaciones no controladas, estas y otras variaciones y la utilidad de este marcador como predictor ha sido motivo de análisis en diversos estudios encontrando tanto resultados a favor como en contra ^{26,27}.

LA EDAD COMO FACTOR QUE INFLUYE EN LA RESERVA OVÁRICA

Estos conceptos y criterios nos hacen ver que la edad materna es uno de los principales factores que pueden afectar los resultados de los tratamientos de reproducción asistida, en donde las tasas de éxito disminuyen conforme la edad materna aumenta ²⁸. Existe una disminución de la fertilidad secundaria a la edad materna por alteración de factores neuroendocrinos y uterinos, de los cuales el agotamiento en la reserva folicular se considera como causa principal de este problema. De igual forma la edad materna se relaciona con una disminución en la calidad de los ovocitos, pudiendo alterar tanto el núcleo como el citoplasma del ovocito y pudiendo desarrollar aneuploidía. ²

La respuesta ovárica a la estimulación puede ser consecuencia de la edad cronológica sin embargo como se mencionó anteriormente también puede ocurrir en pacientes jóvenes. La etiología de la pobre respuesta ovárica es desconocida, se han propuesto diferentes causas entre ellas un origen inmunológico, posterior a una cirugía ovárica, endometriosis severa, enfermedad pélvica inflamatoria, causa iatrógena (quimioterapia-radioterapia) o asociado a un alto índice de masa corporal o consumo de tabaco. La importancia de identificar a estas pacientes es poder otorgar tratamiento individualizado para mejorar las tasas de éxito, la tasa de cancelación de tratamiento debido a una respuesta deficiente es del 12 al 30% de todos los ciclos estimulados. ²

PATOLOGÍAS QUE ALTERAN LOS NIVELES DE HORMONA ANTIMULLERIANA

Otra situación es que se han observado alteraciones bien establecidas de la misma en patologías y situaciones específicas como síndrome de ovarios poliquísticos ²⁹, cirugías previas de ovarios ³⁰, presencia de 1 sólo ovario ³¹ y endometriosis (con mayor impacto en pacientes con endometrioma) ^{32,33}. Las prevalencias en dichas patologías son variables, además de que también pueden variar según la etnia, el índice de masa corporal por ejemplo ^{34,35,36}. Inclusive con algunos anticonceptivos como por ejemplo el uso de ciproterona/ etinilestradiol en pacientes con síndrome de ovario poliquístico ³⁷, aunque en otras situaciones no se haya demostrado este efecto, es decir no con algún otro método anticonceptivo lo cual pudiera ser explicado debido a que los mismos no afectan a los folículos primordiales y preantrales que es donde en su mayoría se expresa la AMH ³⁸. Todas estas variaciones han hecho que el uso de la hormona antimulleriana sea controversial, en nuestra población además su uso poco extendido y su costo, lo han hecho que hace años no fuera rentable.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE HORMONA ANTIMULLERIANA

La AMH tiene un buen valor predictivo positivo de ovocitos capturados y sobre la respuesta a los ciclos de estimulación, puede guiar en la elección de los protocolos y en la toma de decisión de los tratamientos, esta bien caracterizado entre adolescentes y edades reproductivas, puede realizarse en cualquier punto del ciclo menstrual (baja variabilidad intra-ciclo), buena consistencia inter-ciclo, buena consistencia inter-operador e inter-centro, bajo costo relativo (el cual depende del tipo de prueba para su determinación) ³⁹. Dentro de las desventajas principales son que algunas pruebas

viejas pueden tomar varias horas para reportarlo (las nuevas pueden reportar en minutos, pero son más caras), requiere un buen manejo de la muestra y almacenaje, no existe una estandarización entre los ensayos ⁴⁰. Con todo y sus ventajas y desventajas desde el 2012 la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva aprueba su uso en las pacientes sometidas a ciclos FIV y sobre todo en pacientes en las que se prevee una reserva ovárica disminuida.

EL USO DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA EN NUESTRO MEDIO

Al día de hoy en día y tras las evidencias acumuladas en los centros de fertilidad es una herramienta cada vez más usada, como en el nuestro donde es parte del protocolo inicial a las pacientes que acuden por infertilidad, sobre todo en aquellas que van a ser sometidas a tratamientos reproductivos de alta complejidad. Es de notar que nuestro centro de fertilidad, fue el primer en describir el comportamiento de la AMH, en una población donde se obtuvieron los registros de 39 pacientes y se comparó con los niveles de hormona foliculo estimulante ³³. Desde ese entonces, se observaba que había variaciones conforme a la edad; hoy podemos aumentar la evidencia que tenemos de que la utilización de la hormona, es realmente útil y que si una mujer joven tiene niveles de los de una edad mayor, será una paciente que evidentemente puede llegar a responder inadecuadamente a nuestros tratamientos o peor aún puede ni siquiera responder, lo cual se verá reflejado en el número de ovocitos capturados, maduros y a final de cuentas en los fertilizados y disponibles para la transferencia embrionaria.

La prueba de reserva ovárica ideal debe ser reproducible, con variabilidad intra e inter ciclo limitada, así como demostrar una amplia especificidad para minimizar los riesgos de categorizar incorrectamente a una mujer como de tener una reserva ovárica disminuida, teniendo en cuenta que ninguna es perfecta. En el presente estudio se analizaron a todas las pacientes que se les haya tomado muestra de dicha hormona y valoramos su relación en los resultados de tratamientos de alta complejidad y su utilidad como marcador de la reserva ovárica en pacientes latinoAmericanas de origen Mexicano atendidas en nuestro centro de medicina reproductiva, toda vez que en México no existe ningún estudio que haya evaluado la utilidad de este marcador de reserva ovárica en los tratamientos de reproducción asistida.

HIPÓTESIS

H1

Los niveles de AMH se asocian a la reserva ovárica dada por el número de folículos antrales y al final de la estimulación y sirven para predecir la respuesta en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad dados por el número de ovocitos capturados y maduros

H0

Los niveles de AMH no se asocian a la reserva ovárica dada por el número de folículos antrales y al final de la estimulación ni sirven para predecir la respuesta en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad dados por el número de ovocitos capturados y maduros

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la asociación del nivel de la AMH basal como marcador de la reserva ovárica y su utilidad en predecir la respuesta en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad

Objetivos Específicos:

- Describir las principales características de las pacientes y de los ciclos de estimulación ovárica
- Registrar los niveles de AMH por edades y determinar su comportamiento por años y determinar si la edad es un factor predictor del nivel de la AMH
- Determinar los valores de AMH en situaciones especiales que la modifican como: su asociación según el índice de masa corporal y según la presencia de síndrome ovario poli quístico y endometriosis
- Correlacionar el nivel de AMH con los folículos antrales y finales en los ciclo de estimulación ovárica
- Evaluar el número de ovocitos capturados y ovocitos maduros y si la AMH predice los valores antes descritos
- Describir el número de ovocitos fertilizados y tipo de transferencia embrionaria en los ciclos
- Evaluar la tasa de embarazo y recién nacido vivo y la utilidad de la hormona antimulleriana como factor predictor de los mismos

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en el cual se obtuvieron los registros de pacientes atendidas en la clínica de fertilidad del Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México desde el 2010 y hasta el 2018, utilizando los expedientes del archivo clínico. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de infertilidad de cualquier tipo y por cualquier factor, sin límite de edad y que tuvieran expedientes completos. Se excluyeron los casos con información insuficiente o que no hubieran sido sometidas a tratamientos de reproducción de alta complejidad, de igual manera, no se tomó en cuenta el tipo de protocolo o medicamentos utilizados durante la estimulación ovárica controlada. Las fuentes de información del estudio fueron la historia clínica obtenida del expediente y un cuestionario epidemiológico personal estructurado y diseñado ad hoc.

Para cada caso se analizaron las variables edad, estudios hormonales basales (AMH, FSH, estradiol), conteo de folículos antrales, número de folículos el día de la captura ovular y el recuento de ovocitos capturados, número de ovocitos maduros (metafase II), ovocitos fertilizados, técnica de fertilización, cuantos fueron transferidos y el día de transferencia, tanto frescos como por desvitrificación, días de estimulación y el resultado final del tratamiento, es decir si terminó en embarazo o no y cuantos de ellos terminaron en recién nacidos vivos.

El muestreo fue de tipo no probabilístico convencional y el método de investigación utilizado fue la observación y recolección de datos por medio de un registro, utilizando el instrumento de la cédula de recolección de información. Para el análisis estadístico de los resultados se analizaron con programas de paquetes de datos (Microsoft Excel® y de IBM SPSS Statistics® versión 20) mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas. Así mismo para el cálculo de correlación entre las variables se utilizó la correlación de Pearson para variables cuantitativas de distribución normal, de Spearman para las que no la tuvieran, también las pruebas de comparación de medias para variables independientes ANOVA de una vía para variables cuantitativas de distribución normal o en caso contrario U Mann-Whitney. Finalmente para predecir los factores asociados al éxito de tratamientos de alta complejidad se usó la regresión lineal para el cálculo del coeficiente de determinación.

Este estudio fue autorizado por el Comité de Investigación del Hospital Ángeles Pedregal y se encuentra estrictamente apegado a los lineamientos vigentes de la Ley General de Salud en el Capítulo I de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos en su artículo 17. Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Universo de trabajo

Pacientes atendidas en la clínica de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles Pedregal con medición de AMH durante el periodo comprendido de Enero del 2008 a Diciembre del 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Sin límite de edad
- Pacientes con medición de AMH en su expediente clínico.
- Pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no tuvieran medición de AMH
- Pacientes sometidas a tratamientos reproductivos de baja complejidad
- Ciclos de ovodonación, embriodón.

Criterios de eliminación

- Defunción
- Expedientes incompletos

PROCEDIMIENTO PARA OBTENER INFORMACIÓN

Se revisaron los expedientes correspondientes de pacientes con motivo de consulta por infertilidad y registro de AMH, que hayan cumplido los criterios de inclusión, se registró toda información requerida mediante una hoja de captura de datos para posteriormente vaciarlo a una base de datos mediante Microsoft Excel.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El muestreo fue de tipo no probabilístico convencional, por lo que se incluyeron a todas las pacientes disponibles en el tiempo establecido de revisión (2008-2018), que cumplieran los criterios de inclusión. Por ese motivo no fue necesario el cálculo de tamaño de la muestra.

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRABAJO

La primera fase consistió en la revisión y recolección de datos de los expedientes de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para este estudio, por medio de la hoja de recolección de datos, llenando cada uno de los rubros pertinentes y realizando un cuadro de operacionalización de las variables.

La segunda fase consistió en el vaciado de las hojas de recolección de datos a una base de datos de Microsoft Excel para su posterior migración al programa estadístico IBM SPSS Statistics[®] versión 20 para su análisis estadístico.

La tercera fase consistió en la interpretación y redacción de resultados y conclusiones para el desarrollo de este trabajo en tiempo y forma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron cálculos de estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas. Para la estadística inferencial, en el caso de la búsqueda de asociaciones, se utilizó el cálculo de correlación de Pearson para variables cuantitativas de distribución normal, de Spearman para las que no la tuvieran, en el caso de diferencias o comparaciones entre grupos se utilizaron las pruebas de comparación de medias para variables independientes mediante ANOVA de una para variables cuantitativas de distribución normal o en caso contrario U Mann-Whitney para comparación de medianas, finalmente para predecir los factores asociados al éxito de tratamientos de alta complejidad se usó la regresión lineal y se esquematizaron con gráficos de dispersión. Los valores estadísticamente significativos fueron aquellos con una p menor de 0.05. El procesamiento de los datos se realizó con el programa estadístico IBM SPSS Statistics[®] versión 20 después de importar la base de datos del programa Excel de Microsoft[®], en el cual también se realizaron algunas gráficas.

ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación se realizó de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y los lineamientos de Helsinki. El protocolo de la investigación se envió, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación del Hospital Ángeles Pedregal.

La investigación no implicó riesgo a la población ni tiene implicaciones éticas así como tampoco amerita el uso de hoja de consentimiento informado dada su naturaleza retrospectiva, pero esta perfectamente alineada a las leyes y reglamentos vigentes de confidencialidad y para la protección de datos personales. Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés con alguna empresa comercial.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 653 expedientes de la unidad de medicina reproductiva del Hospital Ángeles Pedregal, atendidas por el director del presente proyecto de tesis, realizando la búsqueda con la palabra clave infertilidad, de los cuales 450 tenían mediciones de hormona antimülleriana y la edad, sin embargo no todos estos casos fueron sometidos a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad (se aceptaron ciclos con ovulos propios y descartamos ciclos de donación de ovocitos y embriones) por lo que el número final de casos obtenidos fue de 231. El tipo de infertilidad más frecuente fue la primaria (58%), los motivos de infertilidad se resumen en el cuadro 1 y las características de las pacientes y sus antecedentes se resumen en el cuadro 2 y 3. Siendo de especial mención que al analizar el índice de correlación de Pearson para la AMH y el IMC, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa ($p = .742$).

Factor de infertilidad	Porcentaje
Edad (>40 años)	25.2%
Factor uterino	10.4%
Factor cervical	.4%
Factor tubario	12.6%
Baja reserva (<5 folículos antrales)	15.6%
Baja respondedora (<3 ovocitos capturados en un ciclo FIV previo a dosis convencionales en pacientes sin características de baja respondedora)	3.5%
Factor ovárico	7%
Factor masculino	16.1%
Otros no especificados	10.9%

Cuadro 1.- Principales motivos de consulta a la Unidad de Medicina Reproductiva

Características de las pacientes	Nivel Mínimo	Nivel Máximo	Media	DE
Edad	18	47	36.14	5.34
AMH basal	.023	12	2.37	2.55
FSH basal	1.2	19.2	6.61	19.2
Estradiol basal	4	88	32.05	18.28
Tiempo de infertilidad (meses)	12	168	41.64	35.16
Índice de masa corporal	18	34.5	23.78	3.60

Cuadro 2.- Características principales de las pacientes.

Antecedentes de las pacientes	Si	No	No especifica
Tratamiento de baja complejidad previo	33.9%	64.8%	.9%
Embarazo previo (normoevolutivo 13.5%, aborto 19.1%, ectopico 2.2%, obito .4%)	34.3%	65.5%	.4%
Cirugías previas (miomectomia 6.1%, cesarea 15.2%, H-Scope 21.3%, L-Scope 10%, Legrado uterino 3.1%, Salpingectomia .9%)	54%	43%	3%
Enfermedades inmunológicas	3.9%	94.8%	1.3%
Alteraciones uterinas	3.5%	95.2%	1.3%
Quiste ovárico	15.2%	96.5%	1.3%
Síndrome ovario poliquístico	13%	86.5%	.4%
Miomatosis Uterina	30.9%	68.7%	.4%
Polipo endometrial	14.3%	85.2%	.4%
Ciclos regulares	86.1%	10.9%	3%
Antecedentes heredofamiliares de embarazo múltiple	15.2%	83.5%	1.3%
Antecedentes heredofamiliares de infertilidad	10%	88.7%	1.3%
Hipotiroidismo	18%	82%	0
Cirugía de ovarios	12.2%	87.4%	0
Endometriosis	27.8%	72.2%	0

Cuadro 3.- Principales antecedentes de las pacientes del estudio atendidas en la Unidad de Medicina Reproductiva

Todas las pacientes fueron citadas en día 2 o 3 del ciclo para inicio de estimulación ovárica controlada, así como para toma de estudios hormonales, indicación que es parte del protocolo de las pacientes atendidas en esta unidad de medicina reproductiva y en el caso de la hormona Antimulleriana el estudio sérico fue enviado para análisis por un solo laboratorio de referencia LabCorp® (CENARE S.A. de C.V.).

Se pudo observar la distribución de la hormona antimulleriana conforme el paso del tiempo, es decir al avanzar la edad, la distribución de la hormona se puede observar en el cuadro 4 y la figura 1.

Rango de Edad (años)	Nivel Mínimo	Nivel Máximo	Media	DE
18 (n=3)	0.16	1.9	2.49	2.55
19 (n=1)	2.4	2.4	2.4	
22 (n=1)	6.8	6.8	6.8	
23 (n=2)	2.4	3.3	2.37	2.55
24 (n=3)	6.4	6.73	2.37	2.54
26 (n=3)	0.1	8.67	2.27	2.47
27 (n=2)	1.7	2.2	2.22	1.9
28 (n=2)	7.76	8.28	2.85	2.64
29 (n=7)	0.74	9.4	2.38	2.57
30 (n=7)	0.16	1.03	1.98	2.07

31 (n=4)	0.35	4	2.18	2.29
32 (n=11)	0.16	6.16	2.23	2.54
33 (n=13)	0.016	6.3	2.62	2.55
34 (n=16)	0.016	6.66	2.09	2.31
35 (n=20)	0.6	6.5	1.56	2.51
36 (n=16)	0.1	10.7	2.1	2.21
37 (n=19)	0.16	7.1	1.9	2.3
38 (n=13)	0.015	1.75	1.48	2.42
39 (n=19)	0.02	3.5	1.7	2.42
40 (n=22)	0.03	8.7	2.00	2.48
41 (n=15)	0.1	8.9	1.55	2.4
42 (n=13)	0.3	4.9	0.92	1.96
43(n=8)	0.49	6.8	0.89	2.5
44(n=4)	0.16	1.75	0.69	2.1
45(n=2)	0.1	0.4	0.25	2.08
46(n=3)	0.16	1.94	0.773	2.1
47 (n=1)	0.16	0.16	0.16	

Cuadro 4.- Distribución por grupos de edad de la Hormona Antimulleriana (ng/ml)

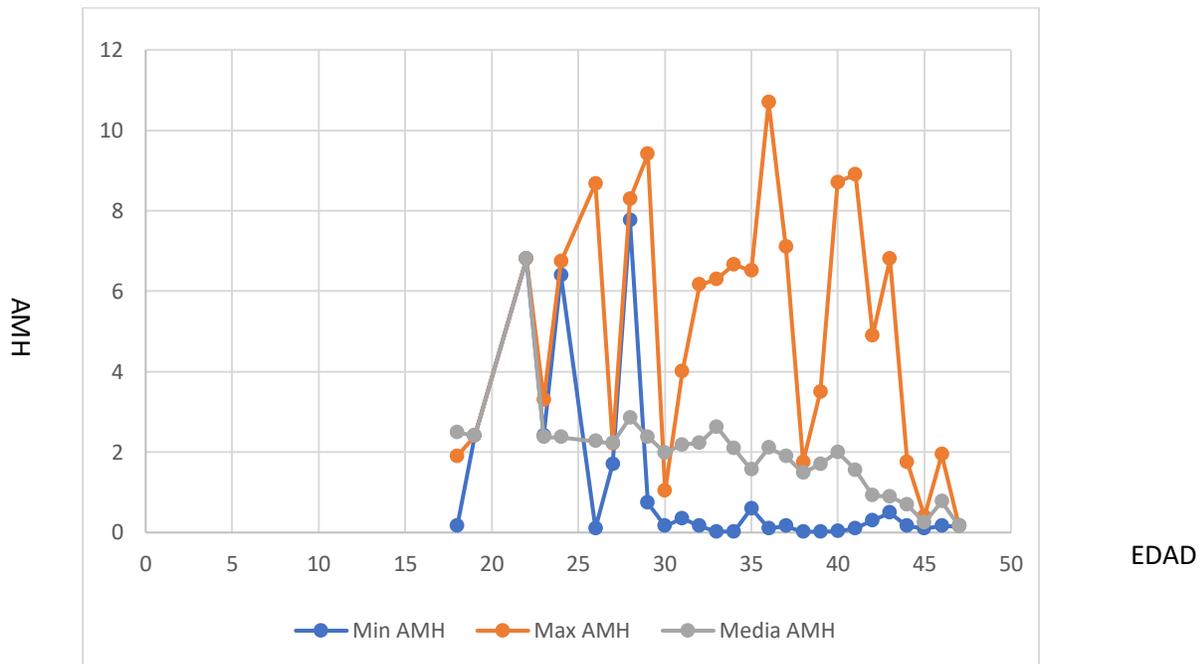


Figura 1.- Niveles mínimos, máximo y media de AMH (ng/ml) distribuidos por edad

Para valorar si la edad predice o no la hormona antimulleriana, se realizó un análisis de regresión lineal en el cual se reportó un R^2 o coeficiente de determinación de .056 (R^2 corregido de 0.52) y un error standard de la estimación de 2.48, lo cual nos indica que solamente el 5% de los casos de

las variaciones de la hormona antimulleriana es predicha o explicada por la edad, con una correlación de Pearson de .236 lo cual simboliza que existe una correlación baja en este grupo de estudio pero con una asociación lineal según la prueba de ANOVA (p 0.000) y con una disminución anual de 0.113 ng/ml de la hormona por año aproximadamente.

Al analizar por separado algunas patologías descritas que modifican los valores del nivel de antimulleriana encontramos las siguientes distribuciones por casos (cuadro 5):

Patología	Rango de Edad (años)	Nivel Mínimo	Nivel Máximo	Media
Síndrome de Ovarios Poliquísticos (n=30)	19 – 42	0.1	12	4.15
Cirugías Previas de Ovarios (n=28)	18 - 43	0.023	6.74	1.48
1 sólo ovario (n=12)	18 - 43	0.032	2.4	1.16
Endometriosis (n=64)	18 – 46	0.023	9.4	1.84

Cuadro 5.- Patologías que modifican los niveles de AMH

Al realizar el análisis de si estos factores estaban relacionados con los niveles de la AMH, primero se realizó la prueba de normalidad, en todos los casos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, determinando que ninguna tenía distribución normal, por lo que se procedió a realizar la prueba de U de Mann-Whitney para comparación de medianas en dos muestras independientes resultando:

-En el grupo de pacientes con síndrome de ovario poliquístico (p 0.002) por lo que se rechazó la hipótesis nula, determinando que la distribución de la AMH es diferente entre las pacientes que presentaban o no el síndrome ovario poliquístico.

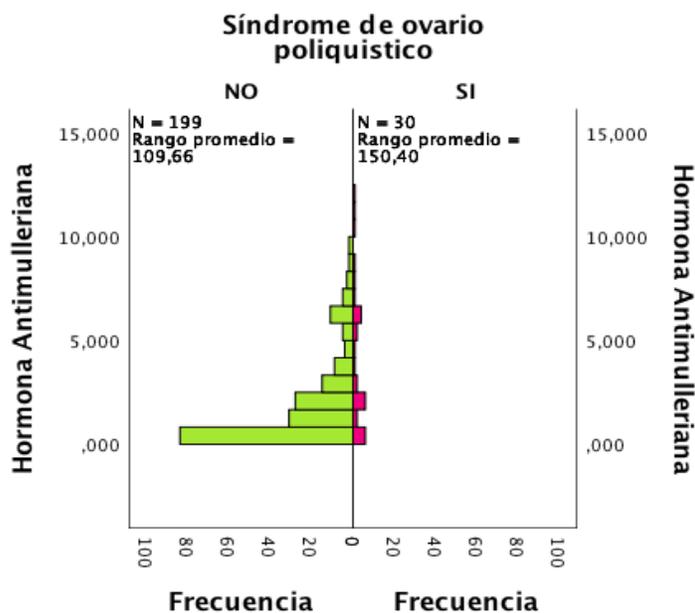


Figura 2.- Distribución de la AMH en pacientes con Síndrome ovario poliquístico

- En el grupo de pacientes con cirugía previa de ovarios (p 0.015) por lo que se rechazó la hipótesis nula, determinando que la distribución de la hormona antimulleriana es diferente entre las pacientes que presentaban o no cirugía ovárica previa.

- En el grupo de pacientes con un solo ovario (p 0.180) por lo que se acepta la hipótesis nula, determinando que la distribución de la hormona antimulleriana es igual entre las pacientes que presentaban o no un solo ovario.

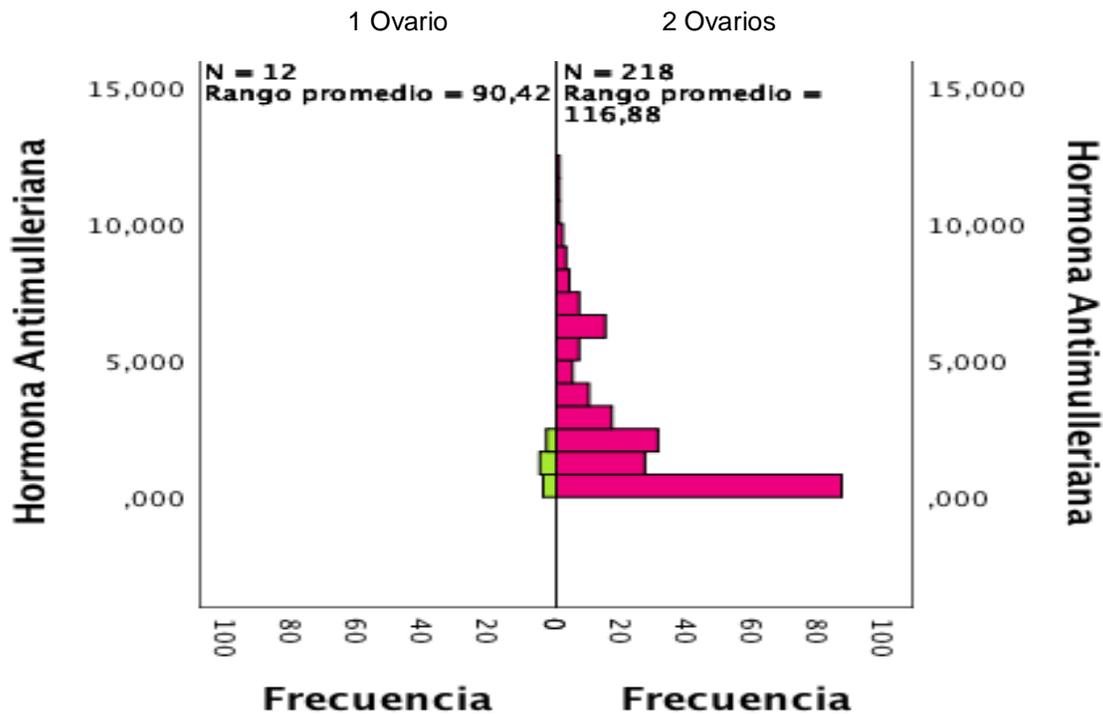


Figura 3.- Distribución AMH en pacientes con 1 o 2 ovarios

- En el grupo de pacientes con endometriosis (p 0.077) por lo que se acepta la hipótesis nula, determinando que la distribución de la hormona antimulleriana es igual entre las pacientes que presentaban o no endometriosis.

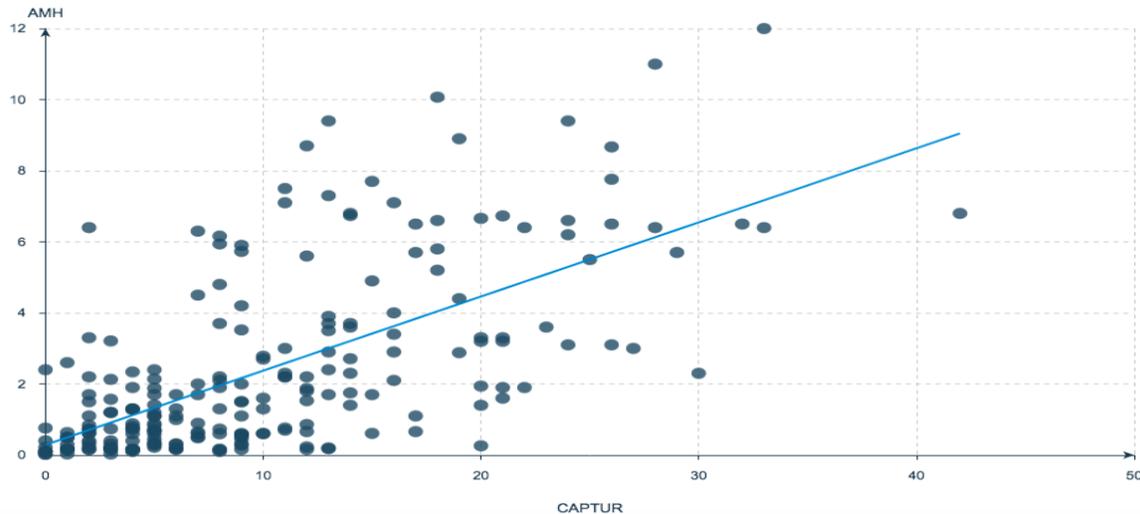
Al analizar la correlación entre la AMH y el número de folículos antrales, ambos marcadores de la reserva ovárica, se observó que tras realizar las pruebas de normalidad, los datos mostraban con la prueba de Kolmogorov-Smirnov un valor de p de 0.00, por lo que se descartó la homocedasticidad de los mismos y se decidió entonces realizar la prueba de correlación de Spearman, la cual reportó un coeficiente de correlación de -0.600, lo cual traduce que existe relación entre la hormona antimulleriana y el nivel de folículos antrales, en este caso negativa (correlación media) pero lineal (p 0.00).

Las pacientes recibieron tratamiento con ciclos con protocolo antagonista, siendo el medicamento más frecuentemente usado para la estimulación ovárica la FSH-recombinante (60% de los casos), sola o con LH-recombinante (30%), seguido de HMG (17.3%), con cita a los 5 días para valorar las dosis, las cuales fueron con protocolos a dosis convencionales y una vez que se alcanzaba un folículo con un diámetro igual o superior a 16 mm, se iniciaba la administración de dicho antagonista, siendo cetrotide® el medicamento usado en el 93% de los casos y orgalutran® en los casos

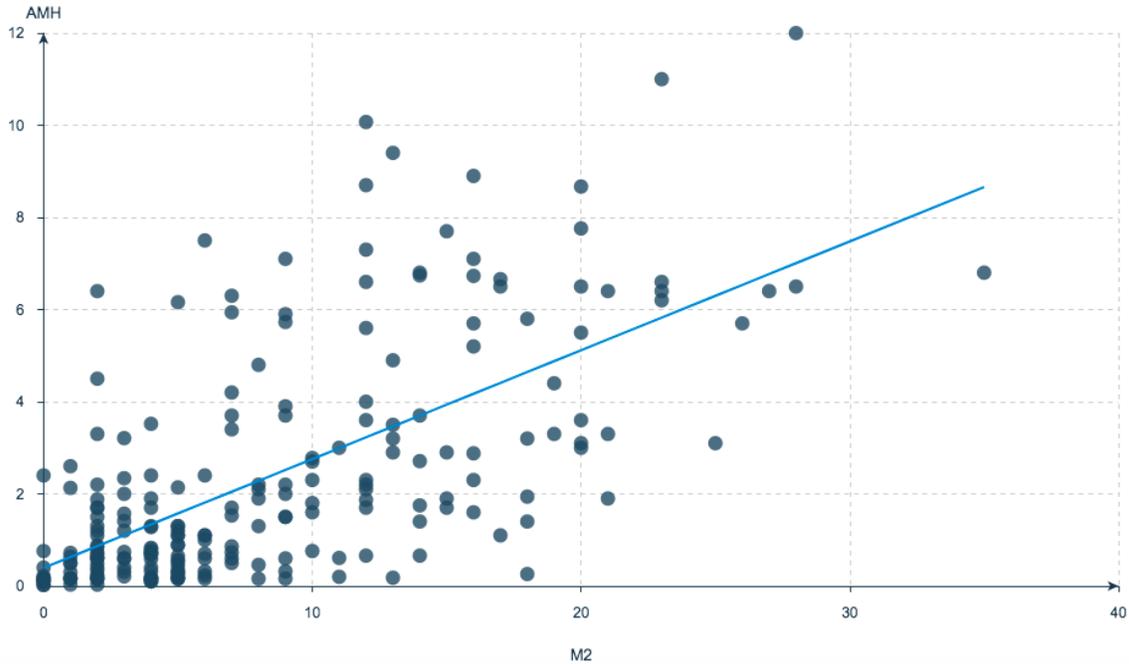
restantes; en el caso del disparo para inducir la ovulación, que se indicaba una vez que un folículo alcanzaba los 20 mm, el medicamento más frecuentemente usado fue la HcG(45%) , seguido de HcG-recombinante (35%) y el resto con analogo de la GnRH (en aquellas con hiperrespuesta o bien que se sospechara que podían desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica) a dosis de 0.2 mg (20%), los ciclos tuvieron una media de días de estimulación de 10.83 días con una DE de 2.42, siendo el número de ciclos más frecuente 1 (45.7%) con un mínimo de 1 intento y un máximo de hasta 9 ciclos (incluyendo preparaciones endometriales).

Al analizar la correlación entre la AMH y el número de folículos antrales al final de dicha estimulación, se observo de igual manera que no existía normalidad en los datos, por lo que se decidió una vez más el uso de la prueba de correlación de Spearman, la cual reportó un coeficiente de correlación de -676, lo cual traduce que existe relación entre la AMH y el nivel de folículos antrales, como en el caso anterior media y negativa, pero lineal (p 0.00).

Para valorar si el nivel de AMH predecía el número de ovocitos capturados y maduros posterior a la captura ovular y en base al análisis previos de patologías que pudieran condicionar los niveles de hormona antimulleriana, se procedió a realizar un análisis de regresión logística lineal introduciendo las variables AMH, síndrome ovario poliquístico (p 0.168) y cirugía ovárica (p 0.261). Para el primer caso (número de ovocitos capturados) encontramos un R2 de .429, lo que indica que el 42% de los ovocitos capturados, puede ser predicho por estas variables con una constante de 6.22, llamando la atención que el factor de síndrome ovario poliquístico tiene un valor negativo en relación al número de ovocitos capturados (-1737) y que la AMH es el factor que más predice el número de ovocitos capturados (p 0.000). Es decir que tener esas dos patologías, no predijo el número de ovocitos capturados al menos en este grupo de estudio.



Los resultados en el segundo caso no variaron mucho, encontramos un R2 de .425, lo que indica que el 45% de los ovocitos metafase II, pueden ser predichos por estas variables con una constante de 6.22, llamando la atención que el factor de síndrome ovario poliquístico tiene un valor negativo en relación al número de ovocitos metafase II (-1720) y que la AMH es el factor que más predice el número de ovocitos metafase II (p 0.000). Es decir que tener esas dos patologías, no predice el número de ovocitos capturados (SOPQ p 0.120, cirugía ovárica p 0.693).



El siguiente cuadro (cuadro 6) muestra el número de ovocitos capturados y metafase II en 3 grupos de corte, el primero ya estandarizado de baja reserva con una AMH de 0.7 ng/ml 16, el segundo de reserva normal y el tercero en pacientes que se catalogan como en riesgo de desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica con más de 3.36 ng/ml (sens 90.5%, esp. 81.3%) ⁴¹:

NIVEL DE AMH	Ovocitos capturados (media)	Ovocitos Metafase II (media)
<0.7	5.16	3.85
0.7-3.36	9.33	8.37
>3.36	10.04	8.42

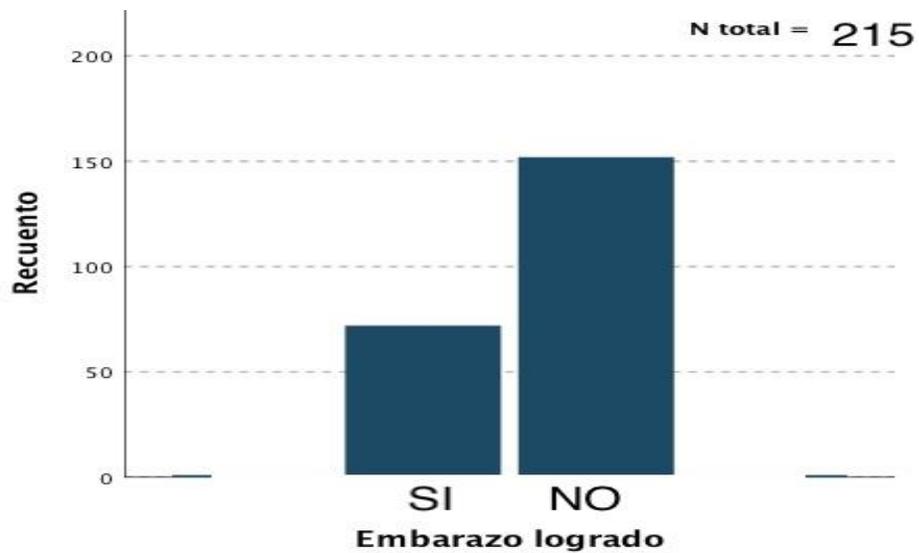
Cuadro 6.- Ovocitos capturados y Ovocitos Metafase II acorde a grupos según el nivel de AMH

En este caso para determinar si había diferencia entre los grupos, realizamos nuevamente la prueba de homogeneidad de varianzas, posterior a codificar en una nueva variable, para agrupar la AMH en los 3 grupos anteriormente expuestos, decidiendo realizar la prueba de ANOVA de una vía para determinar la diferencia entre las medias reportando diferencias intra e intergrupos con valores estadísticamente significativos (p 0.000), lo cual simboliza que a menores niveles de AMH menor cantidad de ovocitos capturados y de ovocitos metafase II sobre todo en el grupo de <0.7.

Posterior a captura ovular, mencionamos los tipos de inseminación más frecuentemente empleados en las técnicas de alta complejidad en este estudio, siendo la más frecuente ICSI (28.7%) ,seguida de FIV (22.2%), FIV/ICSI (18.3%), IMSI (6.5%), PICS (3.9%) IMSI/ICSI (.9%),sin poder obtener el dato en 8% de los casos, siendo de importancia mencionar que en el 11.9% de los casos debido a la mala respuesta no se realizó ninguna técnica de las antes descritas por ausencia de ovocitos disponibles para la fertilización (tasa de cancelación). Teniendo una tasa de fertilización de 78% en esos ciclos, siendo el día más frecuente de transferencia embrionaria el día 3, de las cuales 18.3% no se realizarón por el motivo previamente descrito en 11.9% de los casos (ciclos cancelados) o bien

por preservación de la fertilidad (6.1%), el 62.7% de los casos fueron realizadas en fresco y el 19% de los casos por desvitrificación.

Finalmente podemos mencionar que la tasa de embarazo en estos ciclos fue de 33%, de recién nacido vivo de 22%. Al comparar si el nivel de AMH influía en lograr o no un embarazo, debido a la distribución de los datos, una vez más se optó por escoger la U de Mann-Whitney para comparación de medianas, obteniendo un valor de $p = 0.767$ por lo que se rechazó la hipótesis nula, determinando que la distribución de la hormona antimulleriana es igual entre las pacientes que presentaban o no embarazo.



DISCUSIÓN

A pesar de que el primer tratamiento de fertilización invitro fue realizado en un ciclo natural y sin complejas técnicas o recursos de predicción de éxito para el mismo, al pasar de los años cada vez se ha recolectado información de todas las pruebas que se pueden utilizar previo a un ciclo de estimulación ovárica controlada, para poder asesorar a las pacientes de su pronóstico y predecir la respuesta acorde a la reserva ovárica. En nuestro país fuimos de las primeras unidades de medicina reproductiva en utilizar como parte del protocolo inicial estas pruebas de reserva ovárica y hoy 8 años después podemos realizar la segunda evaluación con un mayor número de casos, de los resultados y utilidad de esta prueba en nuestro grupo de pacientes, teniendo al momento el estudio más completo que se haya realizado en nuestro país.

Como primer punto importante dentro de nuestros objetivos de la investigación, demostramos las características demográficas, las cuales son características peculiares de un centro de medicina reproductiva privado, donde muchas de las pacientes tienen patologías complejas y además tienen edades que rebasan los 35 años y que en primera instancia a pesar de su pronóstico reservado (sobre todo aquellas mayores de 42 años) deciden iniciar tratamientos con ciclos propios que aceptar la ovodonación en forma directa. El comportamiento de la AMH a través de la edad, muestra una interesante disminución por el tiempo aunque estadísticamente la relación es débil en nuestro estudio, estos hallazgos concuerdan con lo observado en estudios hechos en China ⁴² y con otro realizado en pacientes sanas de Estados Unidos ⁴³, este último punto de estratificar a las pacientes sanas es interesante pues disminuye el error y sesgos que pueden haber al incluir a todas las pacientes en la medición, además que incluyó a adolescentes, concluyendo que la utilidad del estudio es aplicable para mujeres de 25 años o más.

Después de estratificar por patologías que está demostrado alteran los niveles de hormona antimülleriana, en nuestro estudio solo pudimos demostrar que el síndrome de ovario poliquístico y la cirugía previa ovárica alteran los niveles de hormona antimülleriana, no así en la endometriosis ni al tener un solo ovario, a pesar de nuestro reducido tamaño de casos y muestra, fueron suficientes para determinar esta situación, concordando con lo observado en un estudio donde se observaron los rangos de niveles de AMH para predecir SOPQ, donde observaron que las edades más propensas a padecer la enfermedad fueron aquellas de 25 a 30 años, siendo el nivel de >10.25 ng/ml el indicado con un OR de 16.8 ⁴⁴. En nuestro estudio no determinamos dicha razón de momios pero si observamos rangos tan altos como de 12 ng/ml y podemos inclusive mencionar que estas pacientes también tienen el inconveniente a una mala respuesta durante los ciclos de estimulación ovárica.

Al correlacionar el nivel de AMH con el otro marcador de reserva ovárica frecuentemente usado que son el conteo de folículos antrales, con el inconveniente de que este último fue tomado por diferentes médicos, pues en este centro se da un curso de posgrado de reproducción humana, observamos una correlación baja, esto lo más probable debido a la distribución anormal de los datos y a pesar del ajuste realizado, pero en algún modo lineal, en el caso tanto de los folículos antrales como al final de la estimulación. Existe un meta-análisis de 13 estudios donde se publicaron diferentes estudios para valorar esta relación donde se obtuvo la conclusión que la HAM es al menos igual de buena que el conteo folicular, para predecir la respuesta y el no lograr el embarazo, sin haber logrado obtener una sensibilidad y especificidad, uno de los puntos a resaltar del meta-análisis fue la naturaleza prospectiva de los estudios ⁴⁵. En nuestro caso es un punto en contra además del operador como ya mencionamos, esto también pudo haber influido en el resultado del análisis

estadístico. Quizás podamos estar de acuerdo en que el conteo folicular antral por su bajo costo y mayor disponibilidad al menos aún ahora, será de primera elección para medir la reserva ovárica incluso antes que la medición hormonal en nuestro medio, como ya lo han referido otros estudios en Latino América ⁴⁶. Teniendo en cuenta también que no existen fluctuaciones demostradas al momento en la toma del estudio respecto al conteo de folículos antrales durante el ciclo menstrual y que sus niveles son paralelos y predictores a la par ⁴⁶.

Al entrar en el terreno del análisis de la predicción de número de ovocitos capturados y maduros posterior a ciclos de estimulación ovárica, nos encontramos con el inconveniente de que esta situación puede ser influida por diversos factores y algunos definitivamente no pudieron ser controlados en el análisis lo cual pudiera quitar peso en nuestros hallazgos pero vale la pena mencionar, el primero es el tipo de medicamentos y esquemas usados, que fueron variables en las pacientes, individualizadas según el caso particular y que solo se pudieron haber controlado en forma prospectiva, para quitar las demás situaciones que pudieron interferir, realizamos el análisis tomando en cuenta factores como la edad, el síndrome de ovario poliquístico y la cirugía ovárica que ya habíamos demostrado que en estas pacientes al menos si modificaban los valores de AMH, llegando al resultado que el nivel de AMH si predice tanto la cantidad de ovocitos capturados como de metafase II, estos hallazgos coinciden con los de un estudio, donde se evaluó a 238 pacientes, divididos en 2 grupos de normorespondedoras si se capturaban 8 ovocitos e hiporespondedoras si se capturaban menos de 4, determinando que el nivel de AMH, era superior a la medición de FSH como predictor de la reserva ovárica ⁴⁷. Existe otro estudio donde además de tomar el nivel basal, tomar el nivel de AMH el día del disparo para ver si había relación con la cantidad de ovocitos recuperados (lo que rutinariamente hacemos en este y todos los centros es tomar estradiol) a manera de prueba de investigación, encontrando interesantes resultados, pues se encontró una correlación positiva en ambos tiempos, aunque no hubo correlación con la tasa de aneuploidias, punto que discutiremos más adelante ⁴⁸. Nosotros pusimos puntos de corte conforme a lo ya descrito en la literatura como hipo, normo e hiperrespondedoras de puntos de corte de AMH, encontrando que el grupo con AMH <0.7 ng/ml era el que se relacionó con una menor cantidad de ovocitos capturados, en los previos mencionados no hubo punto de corte, pero coincidimos con lo ya publicado en criterios de baja reserva ovárica ²⁰.

Finalmente al ser este estudio retrospectivo, comparamos medianas para determinar si los niveles de AMH influían en embarazo o no (no tanto como factor predictor, pues hubiera sido necesario otro tipo de pruebas), encontrando que no había relación entre la AMH y haber logrado el embarazo, esto de alguna manera coincidió con reportes de otros estudios donde se observó que no predice el tiempo en que se obtendrá un embarazo normoevolutivo en mujeres sanas que planean su gestación ⁴⁹, pero no con los hallazgos de otros estudios donde aseguran que sirve como predictor del embarazo (capacidad de gestación), ejemplos como el de 1 realizado en mujeres de entre 30 y 42 años, que llegó a la conclusión que pasando los 35 años y con niveles de AMH <0.7 ng/ml la tasa de embarazo disminuía ⁵⁰. Esto es algo controversial, pues otro estudio afirma que si bien sirve como predictor de la respuesta ovárica su utilidad es limitada (aunque no la descarta) para predecir embarazo ⁵¹.

Cerando ese punto, la mayoría coincide que con niveles bajos de AMH se puede esperar una tasa de embarazo baja, como lo descrito en una revisión donde se menciona que si bien la AMH nos guía para predecir la respuesta ovárica, un nivel bajo aunque la mayoría de las veces no lleva a embarazo por si solo no excluye la posibilidad de tal, pues con protocolos adecuados, no se descarta ⁵², similar situación con un meta-análisis donde se evaluaron 19 estudios, se encontró una relación predictora débil pero al final útil para consejería de las mujeres buscando embarazo ⁵³.

En cuanto a la tasa de aneuploidias, que sería motivo de otro estudio, pues en el nuestro no lo analizamos, existen estudios que dicen que si bien la AMH en ocasiones predice el embarazo (como vimos la mayoría dice que no), no sirve ni para predecir calidad embrionaria ni tasa de aneuploidia, con resultados controversiales entre los estudios ^{54,55} .

CONCLUSIONES

Determinar los valores de HAM sigue siendo útil en el estudio de las pacientes que son atendidas en las clínicas de fertilidad, realizar estudios en poblaciones específicas servirá como base para estudios epidemiológicos, realizar asesorías personalizadas a las pacientes y brindará datos específicos en nuestras pacientes que comparten características distintas a las de otros países en diversos ámbitos ya conocidos tanto genéticos como ambientales. Realizar la medición de este marcador, sirve para valorar la reserva ovárica, tiene buen valor predictivo sobre la respuesta a los tratamientos de estimulación ovárica controlada y se correlaciona con otros como el conteo de folículos antrales, superando a la FSH y estradiol en ambas situaciones. La disminución de la HAM conforme el paso de la edad brinda evidencia para un grupo de mujeres que buscan cada vez más la autorealización profesional y postergan la maternidad, las cuales deben ser asesoradas en tiempo y forma sobre su futuro reproductivo con datos reales y acorde a mujeres que comparten estas mismas características pues son parte de una misma población para que tomen decisiones oportunas en pro de su futuro reproductivo.

Protocolos de tratamiento individualizados tomando en cuenta los antecedentes y con herramientas que nos brinden un panorama de lo que esperamos con nuestras intervenciones, es una de las metas de la medicina del futuro, que busca ser cada vez más personalizada. Este estudio hormonal no predice quienes quedarán o no embarazadas, ni si lograrán tener embarazos sin malformaciones, pero ayuda a saber con que medicamento y dosis del mismo iniciar conforme a la reserva y la posible respuesta que se tendrá. Dentro de las limitaciones del estudio fue su naturaleza retrospectiva por lo cual no se pudo tener un control más estricto de los factores que influyen en el nivel de la hormona y que se seleccionaron todos los casos incluyendo las patologías que lo alteraban. Juntar más datos de pacientes, realizar estudios más extensos y acorde a cada situación particular (las diferentes enfermedades ya mencionadas) además de realizar aleatorizados y prospectivos, es la meta para futuros estudios, que son escasos en nuestro país. Este estudio simboliza el más grande en su tipo hasta el momento en México y debe servir como referencia para futura investigación del tema, para poder realizar recomendaciones acordes a nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan, H., Bhatti, S., cols. (2019). Antral follicle count (AFC) and serum anti-Müllerian hormone (AMH) are the predictors of natural fecundability have similar trends irrespective of fertility status and menstrual characteristics among fertile and infertile women below the age of 40 years. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2019; 17: 100-115.
2. Oehninger S., cols. Poor responders in in vitro fertilization (IVF) therapy: the challenge continues F, V & V IN OBGYN, 2011; 2: 101-108
3. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update* 2002;8:141–54.
4. Leridon H. Demographic effects of the introduction of steroid contraception in developed countries. *Hum Reprod Update* 2006; 12:603–16.
5. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685–718.
6. Steiner A, Pritchard D, Stanczyk F, Kesner J, Meadows J, Herring A et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017;318(14):1367
7. De Koning CH, Benjamins T, Harms P, Homburg R, van Montfrans JM, Gromoll J, et al. The distribution of FSH receptor isoforms is related to basal FSH levels in subfertile women with normal menstrual cycles. *Hum Reprod* 2006;21:443–6.
8. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83:291–301.
9. Vital-Reyes VS. Cols. Evaluación de la reserva ovárica. *Rev. Mex. Reprod.* 2010;2(4):89-95
10. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, cols. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:571–6.
11. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2010; 10:60-84.
12. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Hum Reprod* 2004;10: 77–83.
13. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211: 85–90.
14. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J.Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4057–63.
15. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77:468–71.
16. Doroftei B, Mambet C, Zlei M. It's never over until it's over: how can age and ovarian reserve be mathematically bound through the measurement of serum AMH-A study of 5069 Romanian women. *PLoS One*. 2015;10: e0125216. doi:10.1371/journal.pone.0125216.

17. Homburg cols. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28: 1077–83.
18. Kriseman M, Mills C, cols. Antimüllerian hormone levels are inversely associated with body mass index (BMI) in women with polycystic ovary syndrome *J Assist Reprod Genet* 2015; 32:1313–1316
19. Van Helden J, Age-independent anti-Müllerian hormone standard deviation scores to estimate ovarian function, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:64-70.
20. Ferraretti, La Marca, Fauser, Tarlatzis, Nargund, Gianaroli. ESHRE consensus on poor ovarian response definition. *Human Reproduction* 2011; 26:16-24.
21. Seifer, Baker cols, 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
22. Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A. Nomogram for the decline in serum antimüllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* 2010. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.022.
23. 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 menses cycles. *Reprod Biomed Online* 2010;4: 463–9.
24. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankesteyn M, Fauser BC, teJong FH, teVelde ER. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod.* 2003;18:700-6.
25. Lukaszuk, K., Kunicki, M., Liss, J., Lukaszuk, M., Jakiel, G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;168: 173–177.
26. Arce, J.C., Klein, B.M., La, M.A.,. The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30: 444– 450.
27. Yates, A.P., Rustamov, O., Roberts, S.A., Lim, H.Y., Pemberton, P.W., Smith, A., Nardo, L.G., Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 2353–2362.
28. Behre HM, Howles C, Longobardi S. et al. Randomized trial comparing luteinizing hormone supplementation timing strategies in older women undergoing ovarian stimulation. *Reproductive BioMedicine Online*, 2015;31: 339–346
29. Xinyu Qi, Yanli Pang, Jie Qiao, The role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis and pathophysiological characteristics of polycystic ovary syndrome, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 4: 15-45
30. TrialRustamov O, Krishnan M, Roberts SA, Fitzgerald , Impact of Hemostatic Sealant versus Electrocoagulation on Ovarian Reserve After Laparoscopic Ovarian Cystectomy of Ovarian Endometriomas: a Randomised Controlled CT. Effect of salpingectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oophorectomy on ovarian reserve. *Gynecol Surg.* 2016; 13:173-178
31. Arianna Pacchiarotti, Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;172:62-4
32. Younis JS, Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019; 1;25(3):375-391
33. Godoy M, Ulloa A, cols. Hormona antimülleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización in vitro *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(1):1-7
34. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, et al. Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril* 2009; 92:1674–8.
35. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss 3rd JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87: 101–6.

36. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:238–43.
37. Panidis D, cols The impact of oral contraceptives and metformin on anti-Mullerian hormone serum levels in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia: *Gynecological Endocrinology*, 2011; 27(8): 587–592
38. Raymond Li, Grace Wong, cols Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives *Contraception* 2011; 83 (6): 582-585
39. Hehenkamp, W.J., Looman, C.W., Themmen, A.P., de Jong, F.H., Te Velde, E.R., Broekmans, F.J. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4057–4063.
40. Fleming, R., Broekmans, F., Calhaz-Jorge, C., Dracea, L., Alexander, H., Nyboe Anderson, A., Blockeel, C., Jenkins, J., Lunenfeld, B., Platteau, P., Smits, J., de Ziegler, D.. Can anti-Mullerian hormone concentrations be used to determine gonado-trophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation? *Reprod. Biomed. Online* 2013; 26: 431–439.
41. Ballesteros A, Izquierdo A Guía 23 REGO prevención y manejo del síndrome de hiperestimulación ovárica, IVI Barcelona
42. Xiaofang Du, Ting Ding, cols. Age-Specific Normal Reference Range for Serum Anti-Mullerian Hormone in Healthy Chinese Han Women: A nationwide Population-Based Study *Reproductive Sciences* 2016; sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1933719115625843
43. Lie Fong, Visser J, cols Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood *J Clin Endocrin Metab.* 2012; 97(12):0000–0000doi:10.1210/jc.2012-1440
44. Quinn, M, Kao C,cols. Age-stratified thresholds of anti-Müllerian hormone improve prediction of polycystic ovary syndrome over a population-based threshold, doi: 10.1111/cen.13415
45. Broer S, Ben Willem J, cols. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count *Fertility and Sterility*, 2009; 91 (3)
46. N. Lonegroa, N. Napoli, Recuento de folículos antrales como predictor de la respuesta ovárica *Rev Argent Radiol.* 2016;80(4):252-257
47. Depmann M, Van disseldorp J, cols. Fluctuations in anti-Mullerian hormone levels throughout the menstrual cycle parallel fluctuations in the antral follicle count: a cohort study *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016. DOI: 10.1111/ aogs.12886
48. Tremellen K, Kolo M, Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve* *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 45: 20–24
49. S Lie Fong, EB Baart, cols Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reproductive BioMedicine Online* 2008; 16 (5) 664-670
50. Depmann M, Broer S.L., Anti-Mullerian hormone does not predict time to pregnancy: results of a prospective cohort study *Gynecol Endocrinol, Early Online*: 2017 1–5 DOI: 10.1080/09513590.2017.1306848
51. Steiner Anne Z., Amy H. Herring Antimullerian Hormone as a Predictor of Natural Fecundability in Women Aged 30–42 Years, *Obstet Gynecol* 2011;117:798–804
52. Simone L. Broera, BenWillem Mol The role of anti-Mullerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome, *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:193–201
53. Pacheco A, Cruz M, cols Impact of very low anti-Müllerian hormone on pregnancy success, *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017, 29:000 – 000
54. Reshef Tal, Oded Tal, Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis *Fertility and Sterility*, 2015;103 (1)
55. Jesper M. J. Smeenk, Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection , *fertility and sterility* 2007; 87 (1)
56. Itai Gat, et al., Significant correlation between anti-müllerian hormone and embryo euploidy

in a subpopulation of infertile patients, Reproductive BioMedicine Online (2017), doi:
10.1016/j.rbmo.2017.06.027