

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HORMONA ANTI-MULLERIANA Y LA RESPUESTA OVÁRICA OBTENIDA EN PACIENTES SOMETIDAS A UN PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN LA CLÍNICA INFES DESDE ENERO DEL 2016 HASTA DICIEMBRE DEL 2018”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Dr. PABLO ALEJANDRO MENA ZAMBRANO

AUTOR

Dr. SANTIAGO CEPEDA

DIRECTOR DE TESIS

Dra. PATRICIA ORTIZ

DIRECTOR METODOLÓGICO

QUITO, 2020

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser mi guía y soporte en mi vida.

Al Dr. Santiago Cepeda por su ayuda, dedicación y tiempo para la realización de este trabajo.

A la Dra. Patricia Ortiz por su orientación en el desarrollo de esta investigación

A todos los profesores y tutores que con sus enseñanzas me guiaron en este camino;
en especial

A los médicos tratantes de la Unidad Metropolitana de Salud Sur quienes fueron de vital importancia en el largo camino recorrido durante estos 4 años.

DEDICATORIA

A mi esposa con la cual recorrimos gran parte de este posgrado juntos, que en los momentos buenos y malos de este camino estuvo ahí apoyándome para culminar con éxito esta etapa de mi vida.

A mi hijo que hace que cada minuto transcurrido en estos 4 años haya valido la pena.

A mis padres quienes me dieron su apoyo incondicional en todo momento y que sin la cual hubiera sido más difícil esta etapa.

A mi familia que entendieron los momentos, que por mi formación estuve ausente, pero que siempre estuvieron apoyándome.

Tabla de contenido

RESUMEN	8
ABSTRACT.....	10
CAPITULO I: Introducción	12
CAPITULO II: Revisión bibliográfica	16
Epidemiología	16
Definición	18
Causas de Infertilidad	18
Factor Femenino	19
Factor Masculino	26
Infertilidad Inexplicable.....	28
Evaluación de la pareja infértil	28
Evaluación de la reserva ovárica:	30
Conteo de folículos antrales:.....	30
Determinación de la FSH	31
Determinación de Hormona Anti-mulleriana	32
Tratamientos de Reproducción Asistida.....	38
Inseminación artificial:	40
Fecundación In Vitro	40
Microinyección espermática	41
Estimulación ovárica controlada.....	41
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.....	44
Pregunta de Investigación:	49
Objetivos:.....	49
Objetivo General:	49
Objetivos Específicos:	49
Hipótesis.....	50
Operacionalización de variables del estudio	51
Universo y Muestra	53
Criterios de Inclusión y exclusión:.....	53
Tipo de estudio	54
Procedimientos de recolección de información	54
Plan de Análisis de Datos.....	54
Aspectos Bioéticos	54
CAPITULO IV: Resultados	56

Análisis Descriptivo.....	56
Características Demográficas.....	56
Niveles séricos de Hormona Antimulleriana	57
Número de folículos ováricos observados.....	57
Ovocitos recuperados en la aspiración folicular	58
Ovocitos en metafase II	58
Tasa de embarazo	59
Análisis Inferencial.....	59
Correlación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y la edad.....	59
Correlación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y folículos observados en ecografía.	60
Correlación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y ovocitos recuperados en la aspiración folicular	61
Correlación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y ovocitos en metafase II	62
Relación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y el embarazo.....	63
<i>CAPITULO V: Discusión</i>	64
<i>CAPITULO VI: Conclusiones y Recomendaciones</i>	68
Conclusiones	68
Recomendaciones	68

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Clasificación FIGO de la localización de los miomas. (Munro et al., 2011)	25
Gráfico 2: Producción de AMH Tomado de: (Broer et al., 2014)	33
Gráfico 3: Niveles de AMH en relación con la edad en 804 mujeres sanas. Tomado de: (Broer et al., 2014)	37
Gráfico 4: Esquema de estimulación con antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas en dosis diaria con filotropina o menotropina Tomado de: Infertilidad y Reproducción asistida: algoritmo de toma de decisiones (Remohi et al., 2017)	43
Gráfico 5: Distribución por grupos de edad de pacientes que se realizaron un protocolo de estimulación ovárica en la Clínica INFES entre 2016 y 2018	56
Gráfico 6: Histograma de los niveles séricos de AMH	57
Gráfico 7: Histograma de los folículos ováricos observados por ecografía	57
Gráfico 8: Histograma de ovocitos recuperados en la aspiración folicular	58
Gráfico 9: Histograma que muestra la distribución de ovocitos en metafase II	58
Gráfico 10: Correlación entre los niveles de Hormona antimulleriana y la edad	59
Gráfico 11: Correlación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y los folículos ováricos observados en ecografía	60
Gráfico 12: Correlación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y ovocitos recuperados en la aspiración folicular	61
Gráfico 13: Correlación entre los niveles séricos de hormona antimulleriana y ovocitos en metafase II	62
Gráfico 14: Diferencia de Medias entre niveles séricos de hormona antimulleriana y embarazo	63

Lista de Tablas

Tabla 1: Rangos de referencia de AMH por edad. Tomado de:(Helden & Weiskirchen, 2017).	37
Tabla 2: Tabla de la frecuencia y porcentaje de pacientes después de haber realizado prueba sérica de BhCG.....	59

RESUMEN

Introducción: Durante los últimos años el número de parejas con problemas de fertilidad ha aumentado; lo que ha repercutido en el aumento del número de centros de fertilidad con el fin de brindar un diagnóstico y tratamiento adecuado para esta patología. La hormona anti-mulleriana valora la reserva ovárica, pero también ayuda a estimar la respuesta ovárica en protocolos de estimulación, siendo una ventaja al momento de solicitarla al realizar tratamientos de fertilidad.

Objetivo: Determinar la relación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y la respuesta ovárica medida por la cantidad de ovocitos en metafase II en pacientes con infertilidad sometidas a un protocolo de estimulación ovárica en la Clínica Infes en el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2018.

Métodos: El universo del estudio constituyeron las mujeres que fueron sometidas a un protocolo de estimulación ovárica dentro de un tratamiento de reproducción asistida en la Clínica INFES, entre enero del 2016 y diciembre del 2018, en el análisis estadístico descriptivo se utilizó porcentajes, tablas y graficas. Para medir la asociación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y la cantidad de folículos en metafase II obtenidos en la aspiración folicular se analizaron los datos con el coeficiente correlación de Pearson; y se utilizó paquete estadístico SPSS.

Resultados: Se recopilaron los datos de un total de 152 pacientes. La edad media de las pacientes fue de 36,31 años ($DE \pm 4,62$), con un rango de 24 a 47 años, se observó que más de la mitad de las pacientes correspondieron al grupo de edad de 30 a 35 años. Los niveles séricos de AMH tuvieron una media de 1,928 ng/ml ($DE \pm 1,52$); con un rango de 0,01 ng/ml a 8,67 ng/ml. Se aspiraron una media de 6,26 ($de \pm 3,62$) ovocitos;

con un rango entre 0 y 19 ovocitos. Se diagnosticó embarazo en el 24.3% de pacientes. La correlación fue positiva; es decir a niveles séricos más altos de AMH más folículos se recuperaron y mejor calidad tuvieron ($r: 0.613$, p de 0.000); no hay relación entre los niveles séricos de AMH y el embarazo ($p: 0.620$).

Conclusiones: La cantidad de folículos obtenidos en la aspiración, así como la calidad ovocitaria es mayor cuando los niveles séricos de AMH son más altos, pero esto no sirve para predecir embarazo.

Palabras Clave: Infertilidad, Hormona anti-mulleriana (AMH), folículos, estimulación ovárica.

ABSTRACT

Introduction: In recent years the number of couples with fertility problems has increased; which has had an impact on the increase in the number of fertility centers in order to provide an adequate diagnosis and treatment for this pathology. The anti-mullerian hormone assesses the ovarian reserve, but also helps estimate the ovarian response in stimulation protocols, being an advantage when applying for fertility treatments.

Objective: To determine the relationship between serum anti-mullerian hormone levels and the ovarian response measured by the amount of oocytes in metaphase II in patients with infertility undergoing an ovarian stimulation protocol at the Infes Clinic in the period of January 2016 to December 2018

Methods: The population consists of women who underwent an ovarian stimulation protocol the INFES Clinic between January 2016 and December 2018. The descriptive statistical analysis was performed using percentages, tables and graphs; to measure the association between serum antimullerian hormone levels and the amount of follicles in metaphase II obtained in follicular aspiration will be analyzed with the Pearson coefficient; the SPSS statistical package was used to analyze de data.

Results: A total of 152 patients. The mean age of the patients was 36.31 years (SD $\pm$ 4.62), with a range of 24 to 47 years, it was observed that more than half of patients corresponded to the age group of 30 to 35 years. AMH serum levels had a mean of 1,928 ng / ml (SD $\pm$ 1.52); with a range of 0.01 ng / ml to 8.67 ng / ml. An average of 6.26 ($\pm$ 3.62) oocytes were aspirated; with a range between 0 and 19 oocytes. Pregnancy was diagnosed in 24.3% of patients. The correlation was positive; that is,

at higher serum levels of AMH, more follicles recovered and had better quality (r: 0.613, p of 0.000); there is no relationship between serum AMH levels and pregnancy (p: 0.620)

Conclusions: The quantity of follicles obtained in the aspiration, as well as the ovocitary quality is greater when the serum levels of AMH are higher, but this does not serve to predict pregnancy.

Keywords: Infertility, antimullerian hormone (AMH), follicles, ovarian stimulation

CAPITULO I: Introducción

De acuerdo a la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, por sus siglas en ingles ASRM, la infertilidad se define como “La incapacidad de lograr un embarazo después de 12 meses de tener relaciones sexuales sin protección y de más de 6 meses para pacientes mayores de 35 años” (Committee & Society, 2013).

En los últimos años la incidencia de pacientes con infertilidad ha aumentado, se estima que la prevalencia a nivel mundial está entre un 10% y 15% de las parejas (Salud, 2015); en Ecuador no refieren datos sobre la patología.

Al referirse a infertilidad hay que tomar en cuenta que a más de ser un problema orgánico y funcional en la pareja; su diagnóstico y tratamiento influyen en la situación económica en la mayoría de veces; en gran medida por los altos costos de los tratamientos así como la falta de cobertura de éstos por los seguros de salud (Bell, 2010); también repercute en el aspecto psicosocial de pareja (Jafarzadeh-Kenarsari, Ghahiri, Habibi, & Zargham-Boroujeni, 2015), pudiendo llegar a situaciones de discriminación por influencia cultural. (Cui, 2010); por lo que un diagnóstico y manejo adecuado de esta patología es importante para que la pareja pueda lograr un embarazo con éxito.

Las mujeres han pospuesto su deseo de concebir por múltiples factores como el desarrollo profesional y alcanzar estabilidad económica (Cooke, Mills, & Lavender, 2010); muestra de esto, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, (por sus siglas en inglés CDC), estimó que la edad media de una madre que da a luz ha aumentado entre el 2000 y el 2014 de 24.9 años a 26.3 años (Mathews & Hamilton,

2016).

Ha habido un aumento en el número de parejas que padecen infertilidad, incrementando así el número de clínicas especializadas en esta patología; así como los tratamientos. En un estudio realizado en Gran Bretaña en 15 000 mujeres y hombres se evidenció que el 57.3% de mujeres con infertilidad buscan ayuda para resolver su patología (Datta et al., 2016); en América Latina entre el 2003 y 2014 se reportaron 265 316 ciclos y 65 849 nacimientos de bebés concebidos con técnicas de reproducción asistida (Kushnir, Barad, Albertini, Darmon, & Gleicher, 2017).

El momento que la pareja acude a un centro de fertilidad se debe considerar la evaluación al hombre y a la mujer tanto para el diagnóstico como para su tratamiento; dentro de las etiologías que más explican este problema está: factor masculino en un 24%, disfunción ovárica en un 21%, factor tubárico con el 14%, y en el 28% factor indeterminado (Jose-Miller, Boyden, & Frey, 2007).

Para realizar el abordaje de una pareja infértil hay que identificar la función ovárica, las características de la cavidad uterina, la funcionalidad de las trompas de Falopio, y las características morfológicas y funcionales del semen de la pareja (ASRM, 2012); a través de una historia clínica detallada, identificando factores de riesgo y solicitando exámenes de gabinete pertinentes para cada caso.

Cuando se requiere investigar la función ovárica se debe valorar la reserva ovárica, que se conoce que no es estable ya que según la edad el número de ovocitos en los ovarios disminuyen por un proceso de atresia fisiológica y la tasa de fecundidad en la mujer disminuye gradualmente desde los 32 años; esto puede ser cuantificado por la medición de los niveles séricos de la hormona foliculoestimulante (FSH) o por la

disminución de la concentración de los niveles séricos de hormona anti-mulleriana (AMH) (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee, 2014).

La AMH, sintetizada por células de la granulosa en etapas tempranas del desarrollo folicular está relacionado con la cantidad de folículos primordiales del ovario (Lambalk, van Disseldorp, de Koning, & Broekmans, 2009); los cuales disminuyen con la edad.

Actualmente la AMH se usa para valorar la reserva ovárica en la mujer (Broer, Broekmans, Laven, & Fauser, 2014), aunque no es el único método para la estimación de reserva ovárica, también puede ser medida por el número de folículos antrales evidenciados ecográficamente o los niveles séricos de FSH o de Inhibina B (Pfeifer, Butts, Dumesic, Fossum, Giudice, et al., 2015).

La AMH tiene la ventaja de que puede predecir la respuesta ovárica ante un protocolo de estimulación, siendo así una herramienta muy útil en el estudio de la pareja infértil (Capece et al., 2016); es el mejor predictor para valorar una buena o mala respuesta en un protocolo de estimulación ovárica controlada con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (Arce, La Marca, Mirner Klein, Nyboe Andersen, & Fleming, 2013); otra ventaja de esta hormona es que cuando los niveles séricos son muy elevados puede identificar pacientes en riesgo de un síndrome de hiperestimulación ovárica (Pfeifer et al., 2016).

Existen varias publicaciones las cuales han evaluado y valorado la utilidad de los niveles séricos de AMH, uno de éstos realizado en un centro de fertilidad en China evidenció que la AMH fue un marcador más preciso para predecir la respuesta ovárica

en un protocolo de estimulación ovárica con antagonistas de GnRH en lugar de la edad o el conteo de folículos antrales (Xu et al., 2017). Igualmente en un centro de fertilidad de España encontró que los niveles séricos de AMH fue un buen predictor de la producción folicular y también con la cantidad de ovocitos recuperados en metafase II (Vidales et al., 2017).

Cada vez más aumenta el número de personas que se someten a un tratamiento de fertilidad, por ejemplo un estudio mostró en 7.079.145 ciclos de un tratamiento de fertilidad entre el año 2004 y 2013 resultaron en 1.454.724 nacidos vivos (Kushnir et al., 2017); por lo que tener una herramienta que puede ser medida a nivel sérico, como la AMH ayudaría a predecir la respuesta ovárica en estas pacientes mejorando los resultados del tratamiento.

CAPITULO II: Revisión bibliográfica

La infertilidad es una condición que afecta millones de parejas en el mundo y que conlleva importantes implicaciones psicológicas, económicas, demográficas y médicas, por lo que el médico especialista encargado de atender este tipo de pacientes debe dominar esta patología de manera que las parejas que la aquejan logren un embarazo con éxito.

Epidemiología

La infertilidad afecta a personas de todo el mundo; y en los últimos años la prevalencia está en aumento; aproximadamente 48.5 millones de parejas la padecen, la mayoría en países de ingresos altos (Vander et al., 2019). Se estima que la prevalencia es de 1 a 7 personas en el mundo occidental, y 1 de cada 4 parejas en los países desarrollados (Mascarenhas, Flaxman, Boerma, Vanderpoel, & Stevens, 2012); en resumen afecta entre el 8% y el 15% de las parejas en edad reproductiva a nivel mundial. (Vander et al., 2019).

En Latinoamérica la prevalencia alcanza entre un 2% a un 9% según una encuesta global que se realizó en varios países desde 1990 hasta el 2010 (Mascarenhas et al., 2012); en Ecuador la prevalencia es de un 0.8% a un 5 % (Mascarenhas et al., 2012), pero son datos no reales ya que existe un subregistro de las atenciones correspondientes a parejas infértiles, debido a que la infertilidad no se encuentra dentro de la cobertura del Ministerio de Salud Pública y también porque no existe el suficiente personal médico capacitado, ni la infraestructura adecuada en muchas ciudades; además no existe un marco sobre el tema, siendo más complicado obtener datos oficiales sobre el alcance y cobertura de la misma.

El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) reportó en el 2016, 732 egresos por infertilidad femenina en los hospitales públicos y privados del país.

Al momento se encuentra en la asamblea Nacional del Ecuador el proyecto de Código Orgánico de Salud, donde se pretende regular esta práctica; con especial énfasis en la donación de óvulos, de semen y a los vientres subrogados, pero hasta el momento dicha ley no está en debate.

En Latinoamérica existe un registro sobre los tratamientos de reproducción asistida que es llevado por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), la cual agrupa a centros especializados en este campo, los cuales deben de cumplir criterios de calidad, tanto en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad, como el control y reporte completo de los procedimientos realizados y sus resultados.

Es así que hasta el año 2012 la totalidad de procedimientos de reproducción asistida reportados a REDLARA fueron de 757348 de los cuales aproximadamente 80000 se realizaron en el año 2016, de estos 204101 terminaron en embarazo clínico y 199932 terminaron en nacidos vivos; de acuerdo a 178 centros de reproducción asistida (Zegers-hochschild, Schwarze, Crosby, Musri, & Urbina, 2018).

En el Ecuador al momento hay 6 centros de reproducción asistida acreditados por la REDLARA: BioGEPa, CEHVALENCIA -Centro de Reproducción Humana Dr. Pablo Valencia, Clínica INFES, CONCEBIR, INNAIFEST, Unidad de Fertilidad del Hospital Alcívar; que dan su reporte anual; en 2015 el reporte de estos fue un total de 590 procedimientos realizados (Zegers-hochschild et al., 2018).

Aunque los datos antes mencionados corresponden a los 6 centros acreditados por la REDLARA, en la actualidad existen muchos establecimientos de salud que ofrecen servicios especializados en infertilidad que realizan procedimientos de reproducción asistida. Sería útil disponer de estadísticas más reales, pero al no existir un marco legal que así lo exija, se dispone de pocos datos.

Definición

Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, por sus siglas en inglés ASRM, la infertilidad se define como *“La incapacidad de lograr un embarazo después de 12 meses de tener relaciones sexuales sin protección y de más de 6 meses para pacientes mayores de 35 años”* (ACOG, 2019). Según este organismo, a las mujeres mayores de 40 años que buscan atención, el tratamiento debería ser inmediato.

Causas de Infertilidad

Al ser una patología que involucra a la pareja las principales causas de la misma son:

- Factor femenino (21 al 58%).
- Factor masculino (26 al 40%).
- Infertilidad de factor inexplicable (25 al 28%) (Tammy J, 2015).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el factor femenino se reportó en el 37 %, el factor masculino en el 8%, y en un 15 % se catalogó como infertilidad de factor inexplicable (World Health Organization, 1992).

Por otro lado según la Sociedad Española de Fertilidad, hace una aclaración que en los países industrializados las principales causas de infertilidad son el factor masculino con un 25 a 35%, el factor femenino, siendo el factor tubárico o peritoneal de un 17 a

20%, la endometriosis con un 5 al 15%, el factor ovulatorio con un 25% y el factor inexplicable con un 5 a 15% (Sociedad Española de Fertilidad, 2011).

Factor Femenino

Una historia clínica completa, incluyendo preguntas relevantes sobre la posible causa de ésta debería ser obtenida de la paciente con el fin de dilucidar la causa de manera oportuna.

Según el último boletín publicado por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) (ACOG, 2019) lo más importante a preguntar a la pareja es:

Historia Clínica:

- Duración de la infertilidad y resultados de evaluaciones y tratamientos previos.
- Historia menstrual completa que incluya datos como:
 - Menarca.
 - Características del ciclo menstrual: duración del ciclo, dismenorrea.
 - Signos de ovulación: cambio de moco cervical, cambios de temperatura corporal.
- Antecedentes obstétricos que incluyan la paridad, el tiempo de embarazo, tipo de parto, complicaciones del embarazo.
- Métodos anticonceptivos utilizados.
- Frecuencia coital.
- Trastornos de disfunción sexual.
- Cirugías realizadas a nivel abdominal y pélvico.

- Antecedentes de infecciones de transmisión sexual, endometriosis, miomatosis uterina.
- Revisión de órganos y sistemas involucrados en el ciclo menstrual.
- Consumo de medicamentos, tiempo de uso de estos.
- Exámenes de pesquisa de cáncer cervical o de mama.
- Historia familiar que incluya antecedentes de malformaciones fetales.
- Ocupación y riesgos de exposición a radiación.
- Historia de uso de tabaco, alcohol y drogas ilícitas.

Examen físico:

Enfocado principalmente en la región pélvica y perineal, pero también dirigido a encontrar signos que orienten a pensar en alguna alteración a nivel tiroideo, mamario, además de un examen abdominal y pélvico exhaustivo; lo más importante a tener en cuenta es:

- Peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial, pulso.
- Presencia o no de nódulos tiroideos,
- Secreción mamaria y la característica si la hubiera.
- Signos de hiperandrogenismo como hirsutismo, acantosis nigricans.
- Realizar una estadificación del Tanner de la paciente.
- Anormalidades anatómicas en vagina y cérvix, secreciones o sangrado.
- Tamaño uterino, posición, forma, movilidad.
- Evaluar masas anexiales y sus características.
- Masas a nivel de fondo de saco, nódulos si los hubiere.

Exámenes Complementarios

La ASRM recomienda que a toda paciente se le realice los siguientes exámenes:

- Evaluación de la reserva ovárica: esta incluye valoración de los niveles séricos de hormona anti-mulleriana (AMH), niveles séricos de la hormona folículo estimulante (FSH) o la realización de una ecografía transvaginal para el conteo de folículos antrales.
- Histerosalpingografía.
- Sonohisterografía.
- Histeroscopia en los casos que ameriten.

Otros exámenes que deberían ser solicitados en ciertos casos, dependiendo de los hallazgos en la historia clínica son:

- Laparoscopia diagnóstica.
- Fragmentación de ADN.
- Examen para detectar trombofilias y/o enfermedades autoinmunes.
- Cariotipo.
- Biopsia endometrial.
- Prolactina y hormonas tiroideas.

Las patologías del factor femenino son:

- Disfunción ovulatoria: es un problema de oligoovulación o anovulación que puede ser causada por alteraciones en el eje hipotálamo hipofisario y que alterará el ciclo menstrual, el cual es parte de un sistema integrado por el hipotálamo, hipófisis, ovario y útero; y la responsable de la ritmicidad de este ciclo es la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), y regulado a través del efecto de retroalimentación de las hormonas

sexuales, secretadas por el ovario, ejercen sobre el hipotálamo e hipófisis.

La GnRH modula a su vez la producción de gonadotropinas pituitarias como la hormona Luteinizante (LH) y la hormona Foliculoestimulante (FSH) que actúan sobre los ovarios fomentando el reclutamiento y crecimiento de los folículos que son los encargados de la producción de hormonas sexuales como el estradiol y la progesterona, cada una actuando en su órgano diana para que de esta manera se dé una estimulación ovárica y endometrial que terminará con la menstruación o con la suplementación de un embarazo si este ocurriera. (ASRM, 2012)

Dentro de los trastornos que podrían causar una alteración del ciclo menstrual se pueden señalar: el hipogonadismo hipogonadotrópico, las enfermedades tiroideas, la hiperprolactinemia, el síndrome de ovario poliquístico, la falla ovárica prematura, alteraciones de las hormonas suprarrenales. Todas afectarán el eje hipotálamo hipofisiario ovárico impidiendo la ovulación.

- Endometriosis: la manera que esta afecta a la fertilidad no es muy clara y depende mucho del grado de severidad; éste se puede estadificar quirúrgicamente, donde se valora la presencia de focos ectópicos de tejido endometrial en la cavidad pélvica, los cuales pueden ser pocos y aislados hasta otros que causen una severa distorsión de la anatomía pudiendo encontrar endometriomas, o la obliteración total de los órganos pélvicos. (Macer & Taylor, 2012)

La estadificación va de mínima a severa y se divide en:

Estadio I: afectación mínima caracterizada por implantes aislados y sin adherencias significativas.

Estadio II: endometriosis moderada con una superficie conjunta de la suma de todos los implantes menores a 5 cm, con extensión a peritoneo y ovarios, sin adherencias significativas.

Estadio III: afectación moderada con múltiples implantes, superficiales y profundos, adherencias evidentes a nivel de trompas y ovarios

Estadio IV: enfermedad severa caracterizada por implantes superficiales y profundos, incluyendo endometriomas ováricos, y además adherencias firmes presentes. (Macer & Taylor, 2012)

Así mismo en las pacientes con endometriosis se da una respuesta inflamatoria con la sobreproducción de prostaglandinas, metaloproteinasas, citoquinas, así como de macrófagos y células natural killer, que causarán inflamación tubárica, ovárica, alterando la producción normal de la foliculogénesis y de la fertilización e implantación. (Thiruchelvam, Wingfield, & Farrelly, 2015)

- Factor tubárico: aquí tenemos varias patologías, pero la más común que puede causar infertilidad es la enfermedad inflamatoria pélvica (EPI), que causa obstrucción o distorsión de la anatomía tubárica.

La EPI es una enfermedad causada en el 85% de los casos por patógenos transmitidos por vía sexual, como son la *Neisseria gonorrhoeae* y la *Chlamydia trachomatis*, aunque también puede ser causada por bacterias entéricas (Brunham, 2015).

Los factores de riesgo para contraer una EPI es la promiscuidad sexual y la falta del uso de preservativo, lo cual se podría sospechar al realizar la historia clínica; ésta puede ser fácilmente tratada con antibióticos de amplio espectro; pero si no se sospecha desde un principio la posibilidad de que la paciente la

padezca, la enfermedad puede ser subdiagnosticada contribuyendo a la infertilidad en la pareja.

Otra patología tubárica es el hidrosalpinx, que es la acumulación de fluido en las trompas uterinas; el cual puede disminuir la receptividad endometrial, ya que dentro de la trompa se pueden encontrar microorganismos, detritus, toxinas, citoquinas y prostaglandinas; también afectan la motilidad espermática (Strandell & Lindhard, 2002); por lo que a pacientes que serán sometidas a una fertilización in vitro y en las que se evidencia hidrosalpinx se debería de hacer una salpingectomía previa, para mejorar la tasa de embarazo. (Johnson, S, Mc, Strandell, & Bwj, 2010)

- Factor uterino: en esta categoría tenemos a todas las patologías que alteren la morfología y la función uterina; dentro de las más frecuente tenemos la miomatosis que son tumores benignos del útero y se estima que están presentes entre el 1 a 2% de mujeres con infertilidad, se sabe que además del tamaño de los miomas, la importancia radica en la ubicación de los mismos (Pritts, Parker, Olive, & D, 2009); siendo los submucosos o los intramurales con componente intracavitario los que dificultan la capacidad de lograr un embarazo y aumentando la tasa de abortos. En el 2011 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) realizó un sistema de clasificación de la miomatosis uterina. (Munro, Critchley, Broder, & Fraser, 2011)

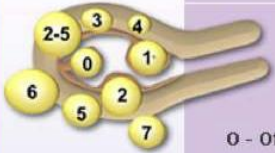
	SM - Submucosa	0	Intracavitaria pedunculada
		1	<50% intramural
		2	≥50% intramural
	O - Otro	3	Contactos endometrio; 100% intramural
		4	Intramural
		5	Subserosa ≤50% intramural
		6	Subserosa <50% intramural
		7	Subserosa pedunculada
		8	Otro (especifique por ejemplo, cuello uterino, parásitos)
Leiomiomas híbridos (impacto tanto en endometrio y serosa)		Dos números están enumerados separados por un guión. De acuerdo a la convención, el primero se refiere a la relación con el endometrio mientras que el segundo se refiere a la relación con la serosa. Abajo un ejemplo.	
		2-5	Submucosa y subserosa, cada uno con menos de la mitad del diámetro en las cavidades endometriales y peritoneales, respectivamente

Gráfico 1: Clasificación FIGO de la localización de los miomas. (Munro et al., 2011)

- Los pólipos endometriales: que es tejido anormal que crece en el endometrio, pueden alterar la cavidad endometrial impidiendo así la implantación embrionaria, muchas veces pueden ser muy fácilmente resecados por histeroscopia.

Alteraciones mullerianas que podrían conllevar a malformaciones uterinas como el Síndrome de Rokitansky Kuster Hauser que es una agenesia del útero, trompas y el tercio superior de la vagina; así como también úteros bicornes, bidelfos, arcuatos y septados; por último, alteraciones de la cavidad como adherencias por procedimientos quirúrgicos previos, especialmente en pacientes quienes han sido sometidas a legrados uterinos o más conocido como Síndrome de Asherman.

- Otras causas son las enfermedades autoinmunes como el síndrome antifosfolípido que muchas veces va a provocar un rechazo inmunológico del embrión o alteraciones placentarias que conlleven a abortos tempranos; el

lupus eritematoso sistémico también puede causar por ejemplo una falla ovárica prematura.

Factor Masculino

Puede ser el causante del 28% al 40% de infertilidad en las parejas (Pfeifer, Butts, Dumesic, Fossum, Gracia, et al., 2015) por lo que una evaluación detallada del varón es indispensable para poder descartarla, esta debe ser valorada por un especialista en urología o un especialista en medicina reproductiva masculina.

La ASRM recomienda que a todo hombre que acude con su pareja a la consulta de infertilidad se le debe realizar:

Historia clínica que incluya preguntas orientadas a identificar lo siguiente:

- Frecuencia coital
 - Problemas de disfunción sexual, eyaculación precoz.
 - Duración de la infertilidad
 - Enfermedades en la niñez e historia de desarrollo sexual.
 - Enfermedades sistémicas.
 - Cirugías previas especialmente testiculares.
 - Uso de medicación como anabólicos, o suplementos hormonales.
 - Enfermedades de transmisión sexual.
 - Exposición a trauma testicular o radiación. (Pfeifer, Butts, Dumesic, Fossum, Gracia, et al., 2015)
- Análisis del semen

Éste debe ser valorado por un laboratorio especializado y se debe basar en métodos estandarizado por la OMS. El manual de laboratorio para la examinación del semen

humano el cual fue publicado en 2010 primero estandariza la manera de procesar el semen y además da los límites de referencia para los parámetros que evalúa el examen (World Health Organization, 2010).

En este examen se debe evaluar 6 parámetros y que según el manual de la OMS son:

- Volumen: mayor a 1.5 ml.
- Concentración de espermatozoides: 15 millones.
- Contaje total de espermatozoides: mayor a 39 millones en el eyaculado.
- Morfología: mayor a 4% de espermatozoides normales según OMS. Existen también los criterios de Tygerberg el cual nos indica que si se tiene 14% de morfología normal el pronóstico de éxito en un tratamiento de reproducción asistida es excelente, si la morfología es del 4 al 14% es bueno y si es menos del 4% el pronóstico es malo.
- Vitalidad: más del 58% deben de estar vivos.
- Motilidad: debería tener un 32% o más de motilidad progresiva.

(World Health Organization, 2010)

Una vez analizado el semen, de encontrarse alguna anomalía el paciente debería ser derivado a un especialista en andrología o urología dependiendo de la patología que se sospeche.

Dentro de los problemas masculinos y que causan infertilidad tenemos los trastornos endocrinos como por ejemplo hipogonadismo hipogonadotrópico o

síndrome de Kallmann, el síndrome de Prader-Willi; tenemos alteraciones adquiridos como tumores pituitario o hipofisarios, la hiperprolactinemia; también problemas testiculares que afectan la espermatogénesis, como el varicocele, infecciones como las epididimitis o las prostatitis, consumo de drogas como la nicotina, la torsión testicular, trauma, trastornos genéticos que causen dispermatoogénesis entre otros; y problemas en la transportación del semen como disfunciones epididimales, trastornos de próstata o de vesículas seminales, por último también existen trastornos sexuales como disfunción eréctil y eyaculación precoz que pueden provocar infertilidad (Page & Anawalt, 2019).

Infertilidad Inexplicable

Es la infertilidad en parejas con aparente normalidad ovárica, tubárica, uterina, cervical y pélvica, con una frecuencia coital adecuada, una aparente normalidad testicular, genitourinaria y eyaculación normal; esta puede ser causante del 28% de infertilidad en la pareja. (Zegers-Hochschild et al., 2017)

Evaluación de la pareja infértil

La pareja con esta patología que acude a un centro especializado en reproducción asistida debe ser manejada de tal manera que se llegue a un diagnóstico certero y preciso, con métodos diagnósticos lo menos invasivos posibles, para proponer un tratamiento adecuado y que tenga la mayor probabilidad de éxito.

Se debe además de tomar en cuenta que la infertilidad a más de ser un problema orgánico y funcional en la pareja, influye en la situación económica en la mayoría de veces (Bell, 2010), y también en el aspecto psicosocial (Jafarzadeh-Kenarsari et al., 2015), pudiendo llegar a situaciones de discriminación, por influencia cultural (Cui,

2010); por lo que una evaluación médica siempre deberá ser acompañada de una valoración de la parte psicológica con el fin de que esta no afecte los resultados deseados.

Es importante considerar la edad de la mujer, se conoce que conforme avanza la edad la fertilidad disminuye, especialmente después de los 30 años; más aún luego de los 41 años (Broekmans, Soules, & Fauser, 2009).

Se ha comprobado que la edad también es el factor pronóstico de gestación más importante, a mayor edad menor probabilidad de embarazo, menor respuesta ovárica y menor tasa de implantación (Pérez de la Blanca, 2017); por lo que solo el hecho de saber la edad de la paciente ya nos da una idea de la reserva ovárica de la paciente.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, (por sus siglas en inglés CDC), estimó que la edad media de una madre que da a luz ha aumentado entre el 2000 y el 2014 de 24.9 años a 26.3 años respectivamente (Mathews & Hamilton, 2016).

A toda pareja se debe de ofrecer una evaluación inmediata cuando se conoce de:

- Amenorrea u oligomenorrea.
- Sospecha o certeza de una alteración uterina, o tubárica.
- Endometriosis en estadio III o IV.
- Sospecha o certeza de infertilidad masculina.

Es importante realizar en la paciente una evaluación exhaustiva de la reserva ovárica; ya que, no existe un funcionamiento adecuado a este nivel, la evaluación, y el tratamiento se verán afectados.

Evaluación de la reserva ovárica:

Se refiere a la calidad, cantidad o potencial reproductivo del ovocito y puede ser valorada de diferentes maneras. La mujer de una misma edad puede tener diferentes respuestas a la estimulación ovárica. (Pfeifer, Butts, Dumesic, Fossum, Giudice, et al., 2015)

Aunque no hay un método ideal para la valoración de la reserva ovárica existen varios métodos tanto bioquímicos como de imagen que la valoran; éstas incluyen el conteo de folículos antrales, la medición de la hormona foliculoestimulante (FSH), y la medición sérica de la hormona anti-mulleriana (AMH).

Conteo de folículos antrales:

El volumen ovárico se correlaciona con el conteo de folículos antrales, pero no con la probabilidad de embarazo. Un volumen de menos de 3 ml o un diámetro medio de menos de 2 cm son específicos de baja respuesta. (Pérez de la Blanca, 2017)

El conteo de los folículos antrales, que son folículos que pasaron por la etapa de maduración desde primarios después a secundarios, preantrales y por último antrales; los cuales son los únicos que pueden ser valorados por ultrasonografía vaginal en la etapa temprana del ciclo ovárico, se correlaciona con la reserva ovárica y se ha demostrado que el encontrar de 3 a 7 folículos antrales en los dos ovarios se asocian con una disminución de la reserva ovárica (Mutlu et al., 2013); el problema de medir éstos es que es operador dependiente y es un método invasivo que podría conllevar a ciertas molestias a la paciente.

La sensibilidad para detectar una posible baja respuesta al tratamiento de estimulación

va del 3% al 10% y la especificidad de un 9 – 73%. (Pfeifer, Butts, Dumesic, Fossum, Giudice, et al., 2015)

Determinación de la FSH

Este test, que se realiza hace 30 años, es una manera indirecta de valorar la reserva ovárica y se basa en la retroalimentación negativa ejercida por las hormonas ováricas en la hipófisis, en los primeros días del ciclo menstrual, tanto el estradiol como la Inhibina B aumentan resultando en una disminución de la FSH; por lo que pacientes que tengan una reserva ovárica adecuada producirán estas hormonas y los niveles de FSH se mantendrán dentro de los rangos de normalidad.

La determinación de esta hormona se la realiza en el suero de la sangre y se debería realizar en el 3 día de iniciado el ciclo menstrual y de ser posible acompañada de una determinación de estradiol sérico para aumentar la sensibilidad de la prueba. Los valores para determinar su sensibilidad y especificidad van de 10 a 20 IU/L; evidenciar niveles mayores 20 mUI/ml sugerirían mala respuesta ovárica; así mismo esta hormona se usa para determinar si una mujer ha llegado a la menopausia pero no ayuda a determinar de una manera muy certera una reducción de la fertilidad en la paciente ya que los valores elevados de esta se dan en la menopausia, pero se empieza a elevar 10 años antes que esta suceda. (Lambalk et al., 2009)

La sensibilidad de esta prueba para detectar una posible baja respuesta a un protocolo de estimulación ovárica es del 10% al 80% con una especificidad del 83% al 100% (Pfeifer, Butts, Dumesic, Fossum, Giudice, et al., 2015). Una de las limitantes más significativas de esta prueba es que requiere un adecuado funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisiario-ovárico, restando su utilidad clínica, solo elevaciones

importantes de esta hormona conllevan importancia clínica en pacientes en el climaterio. (Tal & Seifer, 2017)

Determinación de Hormona Anti-mulleriana

La Hormona Anti-mulleriana (AMH) es una glicoproteína dimerica de 140 kDa, y es miembro de la familia de los factores de crecimiento tipo B (TGF- B) implicados en el crecimiento y diferenciación de las células (Vidales et al., 2017). Se la conoce desde 1947 cuando Alfred Jost demostró que participaba en la diferenciación sexual masculina, producida por las células de Sertoli permitiendo el desarrollo de los conductos de Wolff. (Wilson JD, George FW, 1981).

En ausencia de la AMH el embrión desarrolla los órganos femeninos desde las trompas de Falopio hasta los 2/3 superiores de la vagina, pero ya en el nacimiento se ha demostrado que la AMH ya es sintetizada por las células de la granulosa de los folículos ováricos. (Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, 1999)

Producción de AMH

A nivel ovárico se ha demostrado por inmunohistoquímica niveles de AMH desde folículos primarios hasta etapas antrales del folículo, es decir cuando miden menos de 4 mm, y que posteriormente en etapas más avanzadas de la diferenciación de los folículos desaparece en especial en folículos que ya alcanzan los 8 mm de diámetro (Broer et al., 2014), otros investigadores han evidenciado que aproximadamente el 60% de la producción de AMH ocurre en los folículos entre 5 y 8 mm de diámetro.(Jeppesen JV, Anderson RA, KelseyTW, Christiansen SL, Kristensen SG & Raine-Fenning N, Campbell BK, 2013)

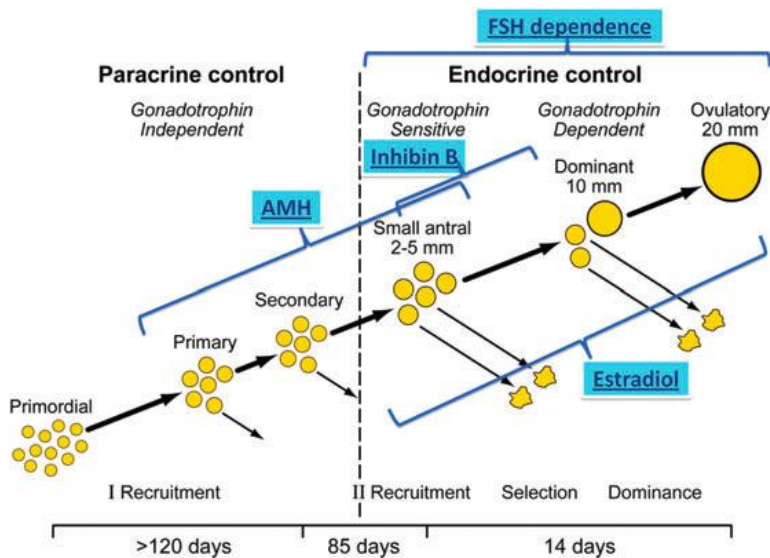


Gráfico 2: Producción de AMH Tomado de Broer et al., 2014)

Es por lo que la cantidad de AMH circulante corresponde a la producida por los folículos antrales, midiendo indirectamente la reserva ovárica.(Broer, Mol, Hendriks, & Broekmans, 2009)

Los niveles de AMH no se ven afectados cuando hay la presencia de un folículo dominante en la fase folicular tardía, por lo que, puede ser medida en cualquier día del ciclo menstrual (Broer et al., 2014); también se ha demostrado que los niveles de AMH se correlacionan con el conteo de folículos antrales, la edad y los niveles séricos de FSH (Titlevan Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Jong FH, 2002). La AMH es secretada en niveles bajos durante la pubertad alcanzando su pico máximo de secreción alrededor de los 20 a 25 años para posteriormente presentar una disminución gradual hasta que desaparece en la menopausia. (Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ & Peters WH, Hokken-Koelega

AC, 2012)

Mecanismo de acción

La AMH, al ser miembro de la familia de los factores de crecimiento tipo B actúa a través de dos tipos de receptores denominados tipo I y II, además en los receptores conocidos como Smads. Dependiendo de la célula y el tipo de receptor que tenga la AMH va a tener distintas funciones a nivel celular (Gonzalez Serrano, 2013); en la vida embrionaria se expresaran receptores en el ovario o testículo, dependiendo del sexo, y al interactuar con su receptor la AMH será la responsable de la regresión o la persistencia de los conductos de Müller.

A nivel ovárico la AMH juega un rol muy importante en la foliculogénesis, como se mencionó anteriormente, y es que empieza a expresarse a nivel de las células de la granulosa de los folículos preantrales, para posteriormente desaparecer en los folículos mayores de 10 mm, jugando un papel importante en el reclutamiento folicular, así como en la selección del folículo dominante. (Broer et al., 2014)

Consideraciones especiales

Hay que tener en cuenta que la secreción de ésta puede verse afectada por varios factores y se ha demostrado que las variaciones mínimas se deben tener en cuenta el momento de valorar la reserva ovárica. Los niveles de AMH disminuyen con el uso de anticonceptivos hormonales orales, pero no si ya se los han discontinuado (Dolleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, Dolle ME, Jansen EH, Broekmans FJ, 2013). Otro factor que se ha demostrado que disminuye la producción y por ende los niveles séricos de AMH es la disminución de los niveles séricos de vitamina D en especial a pacientes mayores de 40 años; así como también el sobrepeso, y el consumo de tabaco.

(Broer et al., 2014)

Otra consideración a tomar en cuenta en pacientes con un Síndrome de Ovario Poliquístico, son los folículos antrales, los cuales están aumentados en número en esta patología resultando niveles de AMH hasta 3 veces más altos. (Vidales et al., 2017)

Otros factores que afectan los niveles séricos de AMH es la etnia, siendo más altas en pacientes blancas que en afrodescendientes, chinas y latinas. En pacientes con endometriosis, pacientes portadoras del gen BRCA1 los niveles son más bajos. (Tal & Seifer, 2017)

Por último la AMH no solo puede ser medida en tratamientos de reproducción asistida, sino que también es de utilidad en otras patologías ya que se expresa en pacientes con tumores de las células de la granulosa, aumentando los niveles de AMH con una sensibilidad que va desde el 76% al 100% en estos tumores; además se la usa como seguimiento y recaída de esta patología. (Färkkilä et al., 2015)

Medición de AMH

Se empezó a realizar entre 2002 y 2010 utilizando dos ensayos diferentes, y desarrollados por el laboratorio Diagnostic System Laboratory y por Immnotech utilizando diferentes anticuerpos para AMH (Nelson SM, 2011).

En el 2010 ambas compañías sacaron al mercado bajo Becjman Coulter y crearon el nuevo ensayo que consiste en un ensayo enzimático basado en un test de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) y que es de 2 pasos llamado ``AMH Gen II assay``; este examen es más sensible que los anteriores y ha demostrado que tiene menos variaciones en resultados entre laboratorios (Kumar, Kalra, Patel, McDavid, &

Roudebush, 2010).

Actualmente se dispone de pruebas automatizadas desarrollado por Roche Diagnostic Labs llamado Elecsys que ha evidenciado tiene tasas de detección de niveles más bajos de AMH, lo que ayudaría a detectar a pacientes con niveles bajos de ésta hormona que con pruebas previas no detectaban, pudiendo así aportar más información sobre la reserva ovárica de este tipo de pacientes (Grynnerup et al., 2019).

Al referirnos al estudio de la reserva ovárica como tal midiendo los niveles séricos de AMH existen múltiples estudios que avalan su uso así como otros que ponen en duda el mismo; pero se ha llegado a un consenso en especial por la ASRM ; que la determinación de la AMH es una prueba que debería ser usada en pacientes que van a ser sometidos a un protocolo de estimulación ovárica, en pacientes con sospecha de baja respuesta con una sensibilidad que a del 40% al 97% y una especificidad del 78% al 92%(Pfeifer, Butts, Dumesic, Fossum, Giudice, et al., 2015); pero lo que si se tienen claro es que no sirve para predecir embarazo.

Así mismo al hablar de los valores normales o de referencia de la AMH no existe un consenso el cual establezca valores como tal, pero existen varios investigadores que han realizado estudios con muchas pacientes para poder realizar curvas de referencia para cada edad. Por ejemplo en la siguiente gráfica observa los valores de AMH que Lie Fong et al. encontró en 804 pacientes (Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ & Peters WH, Hokken-Koelega AC, 2012).

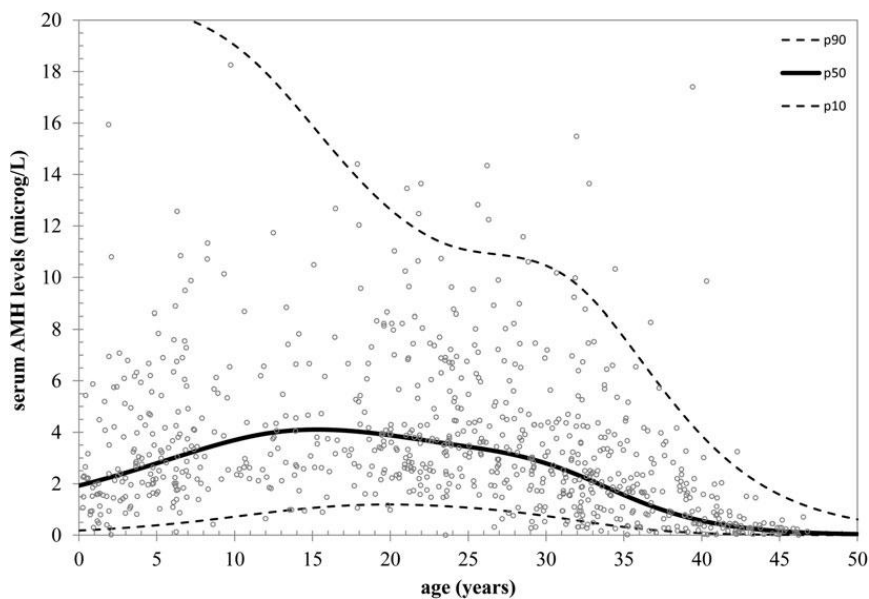


Gráfico 3: Niveles de AMH en relación con la edad en 804 mujeres sanas. Tomado de : (Broer et al., 2014)

Otro estudio realizado por Helden et al. en 3605 mujeres y evidenció los siguientes resultados en cuanto a los valores de referencia para AMH:

Tabla 1: Rangos de referencia de AMH por edad. Tomado de: (Helden & Weiskirchen, 2017).

Age (y)	n	Median [ng/mL]	Mean [ng/mL]	SD [ng/mL]	Lower limit [ng/mL]	Upper Limit [ng/mL]	10th percentile [ng/mL]	90th percentile [ng/mL]
20	35	2.60	3.59	1.21	1.22	5.97	1.29	5.89
21	36	2.63	3.71	1.23	1.30	6.12	1.37	6.05
22	39	2.66	3.82	1.26	1.35	6.28	1.43	6.20
23	40	2.69	3.93	1.29	1.41	6.45	1.48	6.37
24	45	2.70	3.99	1.34	1.36	6.62	1.44	6.54
25	56	2.73	4.05	1.40	1.32	6.79	1.40	6.71
26	72	2.83	4.07	1.43	1.26	6.88	1.34	6.79
27	92	2.93	4.02	1.44	1.20	6.83	1.29	6.75
28	115	3.02	3.94	1.43	1.15	6.74	1.23	6.65
29	144	2.94	3.82	1.38	1.11	6.52	1.19	6.44
30	176	2.86	3.70	1.34	1.07	6.32	1.15	6.24
31	181	2.67	3.47	1.28	0.96	5.97	1.04	5.89
32	170	2.51	3.25	1.22	0.87	5.63	0.94	5.56
33	184	2.63	3.02	1.14	0.79	5.26	0.85	5.19
34	200	2.20	2.78	1.06	0.69	4.87	0.76	4.80
35	228	2.06	2.58	1.00	0.63	4.54	0.69	4.48
36	215	1.72	2.37	0.93	0.55	4.19	0.60	4.13
37	242	1.67	2.16	0.86	0.47	3.85	0.52	3.79
38	242	1.46	1.95	0.80	0.39	3.52	0.43	3.47
39	229	1.27	1.73	0.73	0.31	3.15	0.35	3.11
40	213	1.11	1.53	0.66	0.24	2.83	0.28	2.79
41	175	0.99	1.37	0.60	0.20	2.54	0.23	2.51
42	130	0.87	1.21	0.55	0.14	2.29	0.18	2.25
43	96	0.76	1.07	0.50	0.09	2.05	0.12	2.02
44	63	0.66	0.94	0.44	0.07	1.80	0.10	1.78
45	45	0.57	0.80	0.38	0.05	1.55	0.07	1.53
46	37	0.48	0.74	0.36	0.04	1.44	0.06	1.41
47	33	0.39	0.68	0.33	0.03	1.32	0.05	1.30
48	28	0.31	0.61	0.30	0.02	1.21	0.04	1.19
49	24	0.22	0.56	0.28	0.01	1.11	0.03	1.09
50	22	0.15	0.51	0.26	0.00	1.01	0.02	0.99

Note: AMH = anti-Müllerian hormone; SD = standard deviation.

En conclusión no se puede dar un valor de referencia exacto para los niveles de AMH, pero lo que sí se ha determinado con varias publicaciones es que existen criterios que definen a una paciente que va a ser sometida a un protocolo de estimulación ovárica como pobre respondedora, en la cual se incluye a la AMH.

Estos criterios llamados de Bologna define a una paciente como pobre respondedora cuando 2 de estos criterios se presentan:

- Edad Materna mayor a 40 años.
- Una respuesta ovárica previa fallida definida por la aparición de 3 o menos ovocitos con un protocolo de estimulación convencional.
- Una prueba de reserva ovárica anormal definida como un conteo de folículos antrales menor de 5 o una AMH menor a 0.5 a 1.1 ng/ml. (Ferraretti, Marca, Fauser, & Tarlatzis, 2011)

Hablar de rangos de referencia es muy difícil, pero al valorar los niveles de AMH debería dar un indicio sobre la respuesta de la paciente.

No se puede definir rangos de referencia para nuestro país, porque todos los estudios son realizados en otro tipo de población con mujeres de diferentes etnias y porque no hay estudios en población latinoamericana ni en nuestro país.

Tratamientos de Reproducción Asistida

Una vez diagnosticada la infertilidad e identificada claramente la causa; el tratamiento ofrecido a la pareja debería ser el menos costoso, menos invasivo y con los mejores resultados posibles.

Dentro de las primeras indicaciones que se debería dar a la pareja es cambiar su estilo de vida con el afán de que todos los hábitos que influyan en su fertilidad mejoren como el dejar de fumar, bajar de peso, realizar ejercicio, disminuir el consumo de alcohol y aumentar la frecuencia coital en los días cuando más probabilidad tenga la paciente, dependiendo de su ciclo menstrual.

Si por el contrario alguna patología que impida la concepción natural esta debe ser tratada.

Dependiendo de la causa los tratamientos pueden ser que no involucren técnicas de reproducción asistida; como lo son defectos anatómicos de cavidad uterina, pólipos o miomas que pueden ser extraídos quirúrgicamente, o si la causa es de origen masculino podrá ser tratada por el especialista.

Pero si una vez realizado el diagnóstico y el único tratamiento a ofrecer es una técnica de reproducción asistida, se deberá ofrecer todas las posibilidades que ésta ofrece eligiendo la que mejor se adapte a cada pareja.

Las técnicas de reproducción asistida que existen son:

- Inseminación artificial ya sea con semen de la pareja u homóloga o con semen de donante o heteróloga.
- Fecundación In Vitro o FIV.
- Microinyección espermática o ICSI.
- Estimulación ovárica controlada.
- Donación de óvulos.
- Donación de embriones. (Mozas, J. Ballescá, J.L. Nuñez, 2016)

Todas estas técnicas de reproducción deben ser realizadas en centros de reproducción asistida con los profesionales especializados. Cabe recalcar que existen otros tratamientos de reproducción asistida como por ejemplo la criopreservación de gametos en parejas con deseo de posponer su fertilidad; el diagnóstico genético preimplantacional (estudio realizado en embriones formados previo a la transferencia embrionaria en pacientes sometidas a FIV o ICSI).

Inseminación artificial:

Es la colocación de espermatozoides ya sea de la pareja o de un donante en la cavidad uterina. Ésta va dirigida a aumentar la posibilidad de embarazo en caso de factor masculino leve, infertilidad de origen desconocido. Esta puede realizarse con o sin estimulación ovárica controlada; se recomienda realizar hasta 3 ciclos de inseminación artificial, teniendo en cuenta factores como la edad, el tiempo de infertilidad, entre otros; y si no tiene un buen resultado se recomienda pasar a otra técnica de reproducción asistida (Buxaderas, 2016).

Fecundación In Vitro

Es la técnica más utilizada en los centros de reproducción asistida con tasas de éxito de hasta un 40% en ciertos países (Mozas, J. Ballescá, J.L. Nuñez, 2016). Ésta consiste en obtener los gametos masculinos y femeninos, para que la fecundación se haga in vitro; dejando el ovocito en contacto con los espermatozoides, y una vez fertilizados los ovocitos sean transferidos como embriones a la cavidad uterina.

Para realizar esta técnica se necesita realizar una estimulación ovárica controlada con el fin de obtener una buena cantidad de ovocitos, que serán aspirados vía vaginal guiados por ultrasonido; para posteriormente realizar la fertilización.

Microinyección espermática

Esta técnica es similar al FIV, pero la diferencia radica en que la fertilización se lleva a cabo inyectando un espermatozoide directamente en cada ovulo, para posteriormente realizar la transferencia embrionaria.

Estimulación ovárica controlada

Para poder realizar las técnicas de reproducción asistida es necesario estimular al ovario con el fin de obtener una respuesta en la cual este produzca la mayor cantidad de folículos; este procedimiento se realiza mediante la administración exógena de gonadotrofinas con el fin de incrementar el reclutamiento y maduración folicular (Perelson del Pozo, 2017); que posteriormente puedan ser aspirados vía vaginal para así poder tener la mayor cantidad de ovocitos y realizar la fertilización.

Todos los ciclos de estimulación ovárica deben ser controlados estrechamente por el médico con ecografías seriadas, con el fin de tener un control de la estimulación para evitar un síndrome de hiperestimulación ovárica que es la complicación más grave en estos tratamientos; además se recomienda la suplementación de la fase lútea siempre con progesterona (Remohi et al, 2017).

Existen varios protocolos de inducción o estimulación ovárica; y cada uno usará diferente medicación y diferentes esquemas dependiendo de la técnica de reproducción asistida a la que la paciente se someterá.

Dentro de estos esquemas de estimulación ovárica tenemos (Remohi et al, 2017):

- Estimulación con citrato de clomifeno: Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, y se usa en una dosis de 100 mg/ día desde el 2do al

5to día de la menstruación; y se usa en ciclos de coito programado o de inseminación artificial; la ventaja es que la administración es oral y es más cómoda para la paciente así como también más económica (Remohi et al, 2017), la desventaja es que aumenta la tasa de embarazo múltiple.

- Estimulación con Menotropina (hMG): Es una gonadotrofina menopáusica humana purificada, y se administra vía intramuscular en una dosis de 37.5 a 100 UI/día desde el 2do día del ciclo terminando en el 12vo día; esta es usada en ciclos de coito programados o inseminación artificial, la principal desventaja es que debe ser administrada vía intramuscular y existe mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.
- Estimulación con Filotropina (FSH): Es una gonadotrofina sintética y que se utiliza en dosis de 37.5 a 100 UI/día, también es usada para ciclos de coito programado o de inseminación artificial; al igual que la menotropina que se administra vía intramuscular lo cual es su desventaja.
- Estimulación con Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en dosis diaria con filotropina y Menotropina: éste es el esquema usando un antagonista de la GnRH para producir una supresión hipofisaria profunda e inmediata, evitando así un pico prematuro de la hormona luteinizante, para posterior estimular con filotropina y menotropina; éste es usado cuando se realizara FIV o ICSI. (Remohi et al, 2017).

En este método se inicia con dosis de filotropina y menotropina en dosis variables dependiendo de cada paciente desde el 2do día del ciclo y se hace un control ecográfico al 6to día en donde si se tiene folículos de 14 mm se procederá a iniciar la dosis del antagonista con dosis de 0.25 mg diaria, una

vez que los folículos alcanzan un diámetro promedio de 18 mm se administra la gonadotropina coriónica humana recombinante con el fin de inducir la maduración folicular en dosis que varían desde 5000 a 1000 UI ; para posteriormente a las 36 horas realizar la aspiración folicular con el fin de captar la mayor cantidad de folículos. (Remohi et all, 2017)

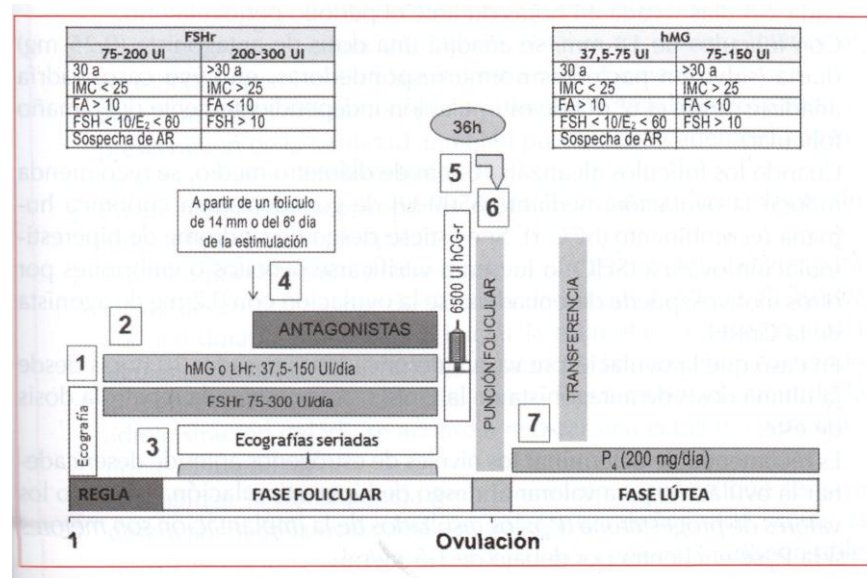


Gráfico 4: Esquema de estimulación con antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas en dosis diaria con filotropina o menotropina Tomado de: Infertilidad y Reproducción asistida: algoritmo de toma de decisiones (Remohi et all, 2017)

Este esquema es el más usado, primero porque existe la ventaja de que esta reduce el riesgo de un síndrome de hiperestimulación ovárica, la duración de estimulación y de inyecciones es menor; pero la disponibilidad de la medicación en el país es escasa; en la clínica INFES centro donde se va a realizar el presente estudio se utiliza el esquema descrito.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), es una complicación derivada de la hiperestimulación farmacológica del ovario y desencadenada tras la administración de la hormona gonadotrofina coriónica (hCG), para los tratamientos de reproducción asistida.

Su incidencia en los ciclos de fecundación in vitro (FIV) varía entre el 0,6% y el 10%. (Azcona & Campo, 2009)

Se caracteriza por un amplio espectro de signos y síntomas que incluyen distensión abdominal y malestar, ovarios agrandados, ascitis y otras complicaciones derivadas de la permeabilidad vascular aumentada.

Puede definirse estrictamente como el desplazamiento del suero del espacio intravascular al tercer espacio, principalmente a la cavidad abdominal, en el contexto de ovarios agrandados debido a la estimulación folicular. En su forma muy severa, el SHO es una condición que amenaza la vida; la incidencia de las formas graves oscila entre 0,25-1,8%. (Azcona & Campo, 2009)

Hay dos formas clínicas de SHO, ambas relacionadas con hCG: la forma de inicio temprano (que ocurre en los primeros ocho días después de la administración de hCG y la forma de inicio tardío que ocurre nueve o más días después de la administración de hCG, relacionada con la hCG inducida por el embarazo (Speroff & Fritz, 2014).

El aumento de la permeabilidad capilar, con la consecuente liberación de líquidos ricos en proteínas del espacio intravascular al extravascular, produce hemoconcentración, edema y, en casos severos, acumulación de líquido en las cavidades abdominal, pleural

y pericárdica. Los síntomas generalmente comienzan con náuseas, vómitos, diarrea y sensación de abdomen «flotante». Éstos pueden progresar a letargia y pérdida del apetito. La disnea y la oliguria son síntomas particularmente ominosos de aumento de la morbilidad porque pueden representar acumulación de líquido en abdomen, pleura o pericardio. Entre los signos clínicos se pueden presentar todos o ninguno de los siguientes: rápido aumento de peso, oliguria o anuria, hemoconcentración, leucocitosis, hipovolemia, hiponatremia con hipercalcemia, ascitis, derrame pleural y pericárdico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hipercoagulabilidad con secuelas tromboembólicas y fallo de múltiples órganos (Nouri et al., 2014).

Existen distintas medidas para tratar de disminuir la incidencia de SHO:

- Cancelación del ciclo y supresión de la administración de HCG: es la forma más eficaz de evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica (los límites para administrar la hCG no están claramente establecidos pero se pueden situar en niveles de estradiol > 4.000 pg/ml o >2.000 pg/ml, con más de 15 folículos cada uno de ellos mayor de 12mm).
- Disminuir la dosis de hCG a 5.000, en vez de las 10.000 UI que se emplean de forma rutinaria.
- Criopreservación de embriones y su uso en otro ciclo: no se evita la hiperestimulación precoz, pero sí la tardía.
- Apoyo de fase lútea con progesterona, no hCG.
- Maduración final con un bolo de agonistas: alternativa útil para las pacientes tratadas previamente con antagonistas.

- Agonistas dopaminérgicos: actúan inactivando el receptor-2 del VEGF, con lo que inhibirían el proceso fisiopatológico.
- Disminuir la dosis de medicamento o inclusive suspenderlo en una maniobra que se ha denominado «coasting», en la que no se administran las gonadotropinas y se realiza la determinación seriada del nivel sérico de estradiol hasta que se estabiliza; luego de 2 o 3 días de mantenerse estable, se indica la HCG, para realizar la aspiración folicular 36 horas después.
- Realizar la aspiración folicular sin indicar la HCG.
- Si se usan antagonistas de la GnRH para prevenir la luteinización prematura, se pueden utilizar los agonistas de la GnRH, en vez de la HCG para terminar la maduración folicular.
- Si se ha indicado la HCG, se pueden congelar todos los embriones y realizar la transferencia en otro ciclo con el fin de prevenir un embarazo en ese ciclo, lo cual empeora el SHO. (Corbett et al., 2014)

El manejo del SHO dependerá del grado de severidad de éste; pacientes con un SHO leve pueden ser manejadas ambulatoriamente manteniendo un reposo, controlando el peso diario y además la ingesta de paracetamol para controlar el dolor; se debe evitar los AINES ya que estos pueden comprometer la función renal de estas pacientes. (Shmorgun & Claman, 2017).

Pacientes con un SHO moderado el manejo puede ser ambulatorio, la ingesta de líquidos de por lo menos 1 a 2 litros por día, no se deben indicar diuréticos ya que pueden empeorar la disminución del líquido intravascular; además se debe evitar

relaciones sexuales; y realizar una medición de peso diario, así como medida de circunferencia abdominal y la excreta urinaria.

Se debería realizar un examen físico, eco transvaginal y exámenes de laboratorio cada 48 horas; las pacientes deben estar bien monitorizadas de manera estricta manteniendo una comunicación permanente; y se debe explicar que si el embarazo se da, la sintomatología puede tardar más en resolverse.

En algunos casos se puede realizar paracentesis o culdocentesis, para así disminuir la cantidad de líquido abdominal y bajar la presión intrabdominal, disminuyendo resistencia de la arteria renal que mejora la diuresis.

Varios estudios indican que aspirar entre 500 ml a 2000 ml es suficiente para que se logre lo antes mencionado y así que la paciente se sienta mejor. (Rollene, Amols, Hudson, & Coddington, 2009)

Pacientes con SHO severa deben ser hospitalizadas si cumplen los siguientes criterios:

1. Hematocrito mayor a 45%.
2. Leucocitos mayores a 25000 UI/L.
3. Creatinina mayor a 1.6 mg/dl.
4. Además, toda paciente con dolor abdominal severo, vomito incoercible, oliguria o anuria, disnea, hipotensión, alteración hidroelectrolítica, o alteración de la función hepática.

A toda paciente se debe mantener una volemia adecuada con soluciones isotónicas como Lactato Ringer, se debe de corregir el desequilibrio hidroelectrolítico,

administrar profilaxis antiembólica con heparina de bajo peso molecular por ejemplo Dalteparina a 5000 UI por día hasta el alta. (Rollene et al., 2009)

También monitorizar peso diario, circunferencia abdominal, analgesia, y realizar culdocentesis.

Si una paciente se complica aún más debe ser ingresada a un servicio de cuidados intensivos para el adecuado manejo. (Shmorgun & Claman, 2017)

El cuadro de un SHO usualmente es autolimitado y se resuelve en unos 10 a 14 días, pero si la paciente se embraza puede tardar unos días más. (Nouri et al., 2014)

Justificación

La AMH es el marcador bioquímico que mejor valora la función ovárica y que puede ser cuantificada en el suero con una muestra de sangre (Dewailly et al., 2014); y se ha encontrado que esta es un buen predictor para determinar respuesta ovárica (Tsakos, Tolikas, Daniilidis, & Asimakopoulos, 2014); además ha sido estudiada para determinar la cantidad de ovocitos recuperados y la tasa de fertilidad de estos en pacientes que fueron sometidas a una aspiración folicular al realizarse una fertilización in vitro(FIV) (Ozdemirci, 2016).

Por lo que poder realizar un estudio en el cual valoremos la relación de los niveles séricos de AMH y poder correlacionarlos con la respuesta ovárica obtenida en nuestra población ayudaría para poder realizar protocolos adecuados que nos indiquen claramente cuando solicitarla, para así obtener el máximo beneficio para la paciente que busca con gran deseo, concebir.

CAPITULO III: Métodos

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la relación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana con la respuesta ovárica en pacientes con infertilidad sometidas a un protocolo de estimulación ovárica en la Clínica INFES entre el año 2016 y 2018?

Objetivos:

Objetivo General:

- Determinar la relación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y la respuesta ovárica en pacientes con infertilidad sometidas a un protocolo de estimulación ovárica en la Clínica INFES en el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2018.

Objetivos Específicos:

- Identificar la asociación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana se asocia con la cantidad de ovocitos recuperados en la aspiración folicular.
- Analizar la asociación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana se asocian con la tasa de embarazo bioquímico en las pacientes sometidas a un protocolo de estimulación ovárica.
- Evaluar los niveles séricos de hormona anti-mulleriana tienen una relación con la edad de las pacientes.
- Identificar la relación entre la cantidad de folículos encontrados por ecografía transvaginal con los niveles séricos de hormona anti-mulleriana.

Hipótesis

A mayor nivel sérico de hormona anti-mulleriana mayor será la cantidad de ovocitos recuperados que se obtendrán en la aspiración folicular vía transvaginal en pacientes sometidas a un protocolo de estimulación ovárica.

Operacionalización de variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES	ESCALA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años	Cuantitativa	Edad cumplida en años	Años cumplidos
Niveles séricos Hormona Anti-mulleriana	Hormona medida en suero obtenida en una muestra de sangre y que sirve para valorar reserva ovárica	Cuantitativa	Medido en ng/ml	Nivel sérico de AMH medido en ng/ml
Ovocitos Recuperados por aspiración folicular	Ovocito que es la célula germinal femenina derivada de la	Cuantitativa	Número de ovocitos recuperados en la aspiración folicular que	Número de ovocitos recuperados

	ovogonia; recuperado en aspiración folicular vía transvaginal guiado por ecografía en cualquier etapa de maduración		incluyen ovocitos en metafase I, metafase II y profase I	
Tasa de embarazo	Estado de gravidez confirmada por una prueba sérica de BhCG	Cualitativa	Número de pacientes embarazadas con resultado positivo de la prueba de BhCG.	Porcentaje
Ovocito en Metafase II	Ovocito en el cual se evidencia la extrusión del primer cuerpo polar	Cuantitativa	Número de ovocitos en metafase II	Número de ovocitos en metafase II

Folículos ováricos	Folículos observados por medio de ecografía transvaginal 36 horas antes de aspiración folicular	Cuantitativa	Numero de folículos evidenciados por medio de ecografía transvaginal	Numero de folículos
--------------------	---	--------------	--	---------------------

Universo y Muestra

La población estuvo constituida por las mujeres que fueron sometidos a un protocolo de estimulación ovárica dentro de un tratamiento de reproducción asistida en la Clínica INFES entre enero del 2016 y diciembre del 2018.

Se trabajó con todas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión .

Criterios de Inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes femeninas que serán sometidas a un protocolo de estimulación ovárica.	Pacientes que no completen protocolo de estimulación ovárica.
Pacientes que tengan reportado un resultado sérico de hormona anti-mulleriana.	Paciente con cuadro de síndrome de ovario poliquístico.
Pacientes a quien se realice aspiración folicular.	Pacientes con historias clínicas incompletas.

Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo retrospectivo.

Procedimientos de recolección de información

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas del Servicio de Reproducción Asistida de la Clínica INFES, previa autorización del director médico de esta entidad, y que fueron recolectados en una hoja de datos para el presente estudio. (ANEXO 1)

Plan de Análisis de Datos

Para el análisis estadístico descriptivo, se utilizó, porcentajes, tablas y graficas; para medir la asociación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y la cantidad de folículos en metafase II obtenidos en la aspiración folicular, se analizó con el coeficiente de correlación Pearson y con diferencia de medias para la asociación entre embarazo y los niveles séricos de AMH; se utilizó el paquete estadístico SPSS para procesar los datos.

Aspectos Bioéticos

Para la realización del presente estudio se tomó datos de las historias clínicas físicas que se estaban en el archivo del área de reproducción de la Clínica Infes, previa autorización del director médico de esta institución, además también previa autorización del subcomité de bioética de la facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Se garantizó por parte del investigador la confidencialidad y anonimato de las pacientes incluidas en el estudio; se omitieron los nombres de las pacientes y únicamente se tomó los datos necesarios para realizar la investigación que se

incluyeron en el ANEXO I.

CAPITULO IV: Resultados

Se recopilaron los datos de las historias clínicas del Servicio de Infertilidad de la Clínica INFES de enero de 2016 a diciembre de 2018, obteniendo un total de 152 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Análisis Descriptivo

Características Demográficas

La edad media de las pacientes fue de 36,31 años ($DE \pm 4,62$), con un rango de 24 a 47 años, se observó que más de la mitad de pacientes correspondieron al grupo de edad de 30 a 35 años (Grafico 5)

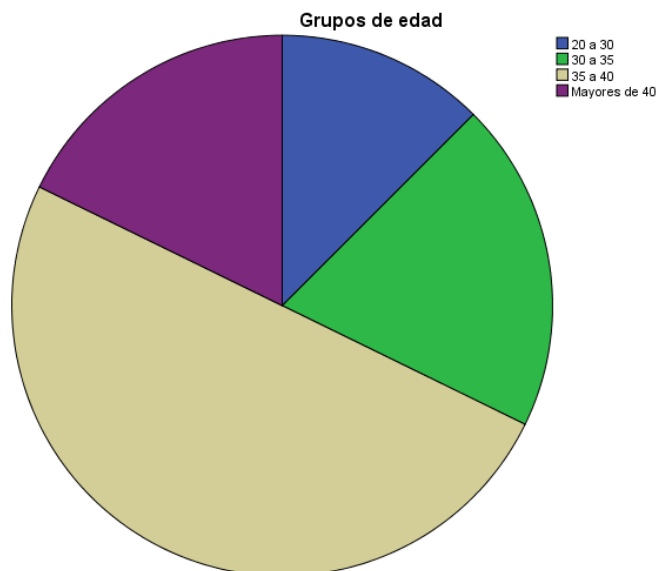


Gráfico 5: Distribución por grupos de edad de pacientes que se realizaron un protocolo de estimulación ovárica en la Clínica INFES entre 2016 y 2018

Niveles séricos de Hormona Anti-mulleriana

Los niveles séricos de AMH tuvo una media de 1,928 ng/ml ($DE \pm 1,52$); con un rango de 0,01 ng/ml a 8,67 ng/ml. (Grafico 6)

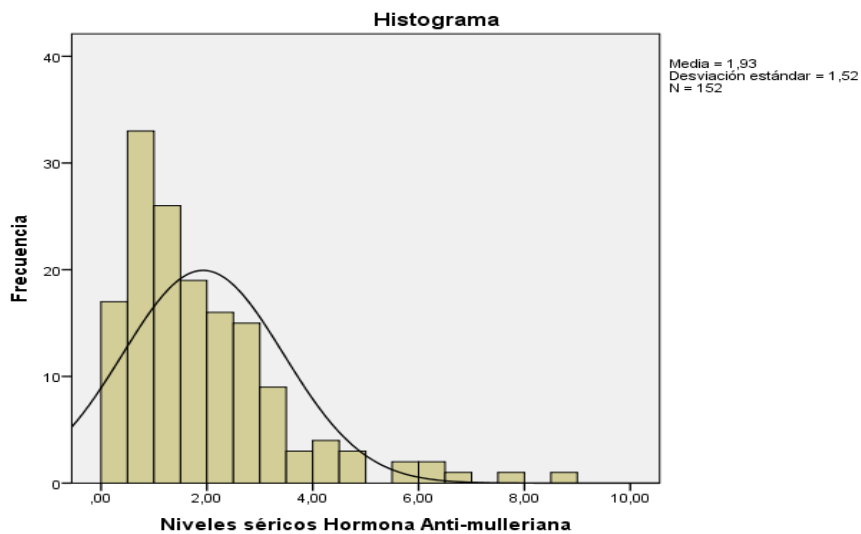


Gráfico 6: Histograma de los niveles séricos de AMH.

Número de folículos ováricos observados

Se encontró una media de 7,38 folículos ováricos ($DE \pm 3,48$); con un rango de 1 a 19 folículos. (Grafico 7)

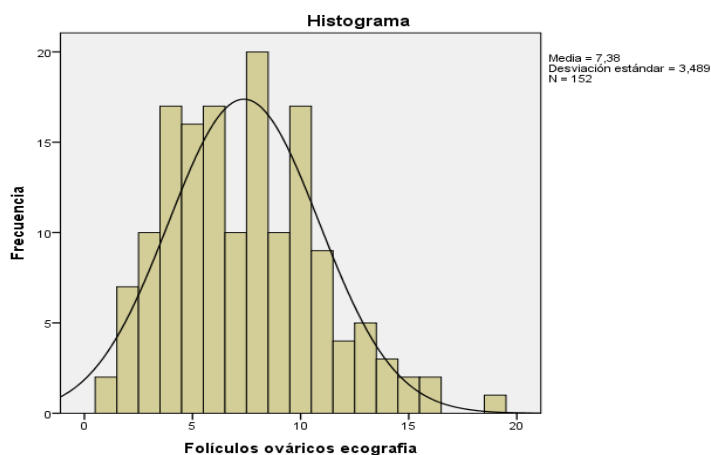


Gráfico 7: Histograma de los folículos ováricos observados por ecografía.

Ovocitos recuperados en la aspiración folicular

Se aspiraron una media de 6,26 (de $\pm 3,62$) ovocitos; con un rango entre 0 y 19 ovocitos. (Grafico 8)

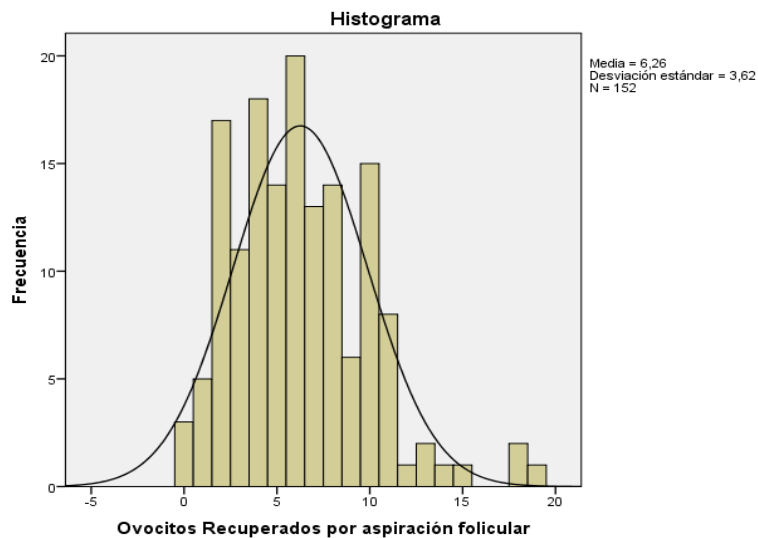


Gráfico 8: Histograma de ovocitos recuperados en la aspiración folicular

Ovocitos en metafase II

Se observó una media de 5,47 (DE $\pm 3,15$) ovocitos en metafase II, con un rango de 0 a 18 ovocitos. (Grafico 9)

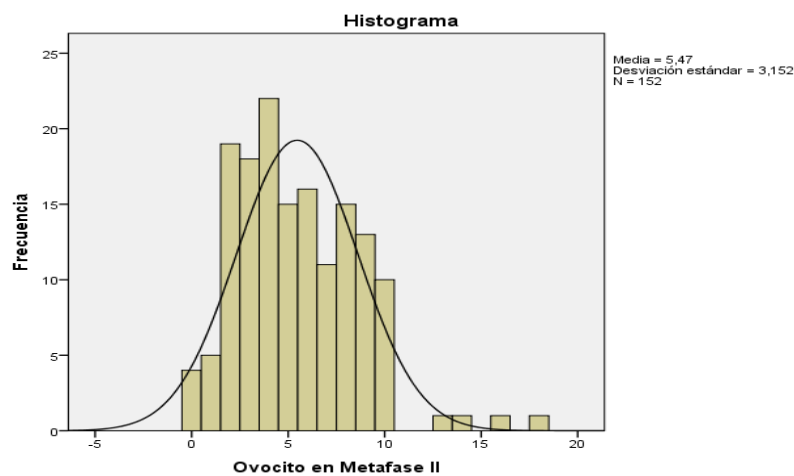


Gráfico 9: Histograma que muestra la distribución de ovocitos en metafase II

Tasa de embarazo

Se diagnosticó embarazo en el 24.3% de pacientes, con una prueba sérica de BhCG, realizada el duodécimo día posterior a la transferencia embrionaria. (Tabla 1)

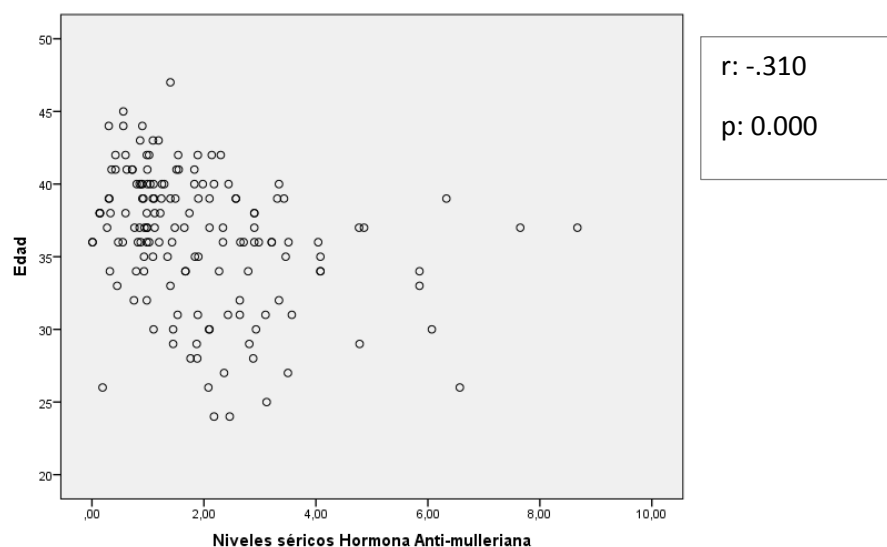
Tabla 2: Tabla de la frecuencia y porcentaje de pacientes después de haber realizado prueba sérica de BhCG.

Embarazo		Frecuencia	Porcentaje
	SI	37	24,3%
	NO	115	75,7%
	Total	152	100,0%

Análisis Inferencial

Correlación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y la edad

La correlación entre estas dos variables fue inversa, observándose que a medida que la edad avanza los niveles séricos de AMH disminuyeron ($r: -0.310$, $p: 0.000$). Gráfico



10

Gráfico 10: Correlación entre los niveles de Hormona anti-mulleriana y la edad.

Correlación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y folículos observados en ecografía.

La correlación entre estas variables fue positiva, con una r : 0.611 y esto fue estadísticamente significativo con una p de 0.000, evidenciando que a mayor nivel sérico de AMH se observan más folículos. (Gráfico 11)

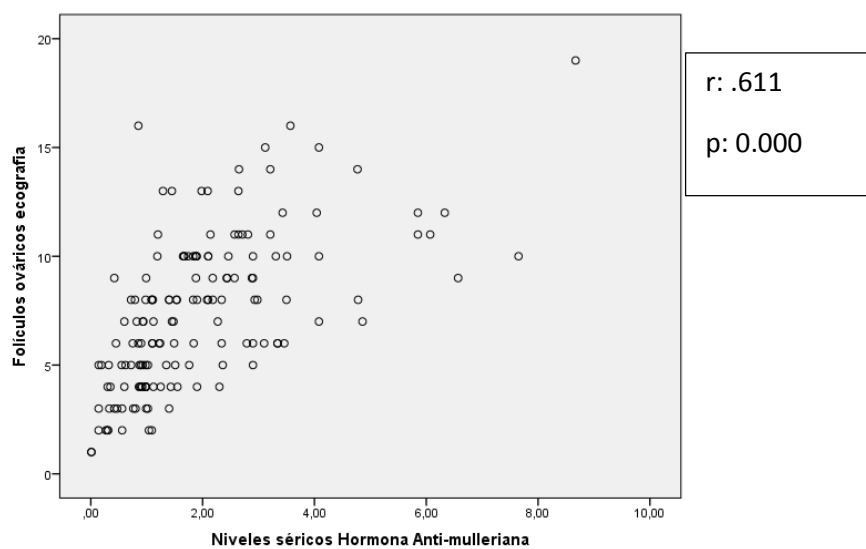


Gráfico 11: Correlación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y los folículos ováricos observados en ecografía.

Correlación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y ovocitos recuperados en la aspiración folicular

La correlación entre estas dos variables fue positiva; es decir a niveles séricos más altos de AMH más ovocitos se recuperaron ($r: 0.613$, $p: 0.000$). (Gráfico 12)

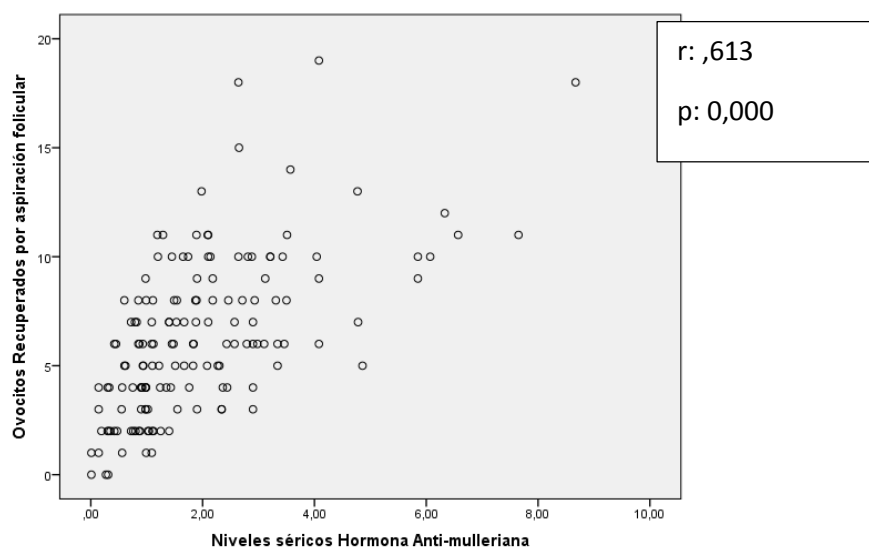


Gráfico 12: Correlación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y ovocitos recuperados en la aspiración folicular

Correlación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y ovocitos en metafase II

Se evidenció una correlación positiva, encontrando mejor calidad ovocitaria cuando los niveles séricos de AMH fueron más altos ($r: 0.598$, $p: 0.000$). (Gráfico 13)

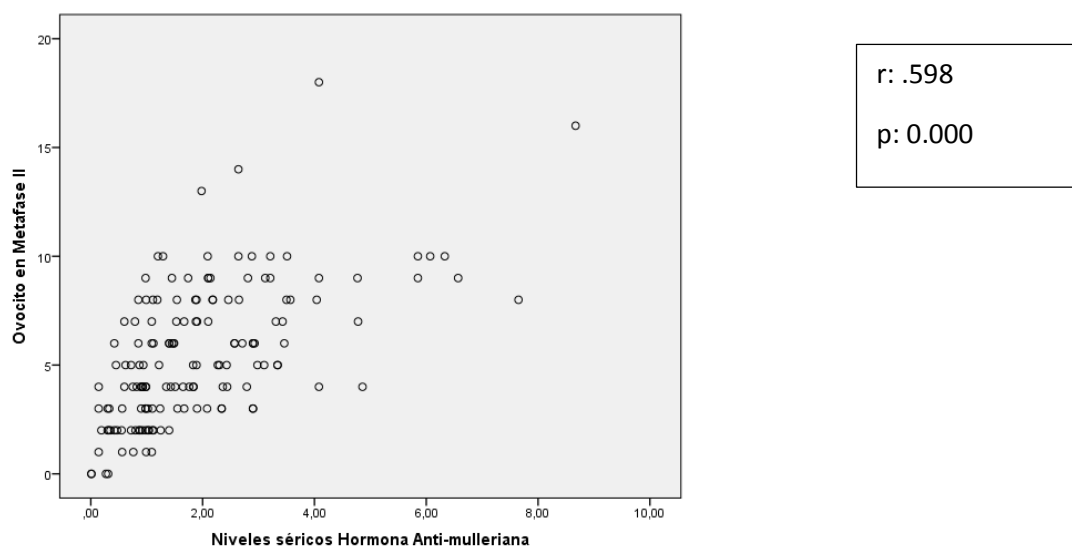


Gráfico 13: Correlación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y ovocitos en metafase II

Relación entre los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y el embarazo.

La media de los niveles séricos de AMH en el grupo de pacientes embarazadas fue de 1.80 ng/ml y la media del grupo de pacientes no embarazadas fue de 1.92 ng/ml, es decir que no hay una relación entre los niveles séricos de AMH y el embarazo; esto no es estadísticamente significativo con una p : 0.620. (Grafico 14)

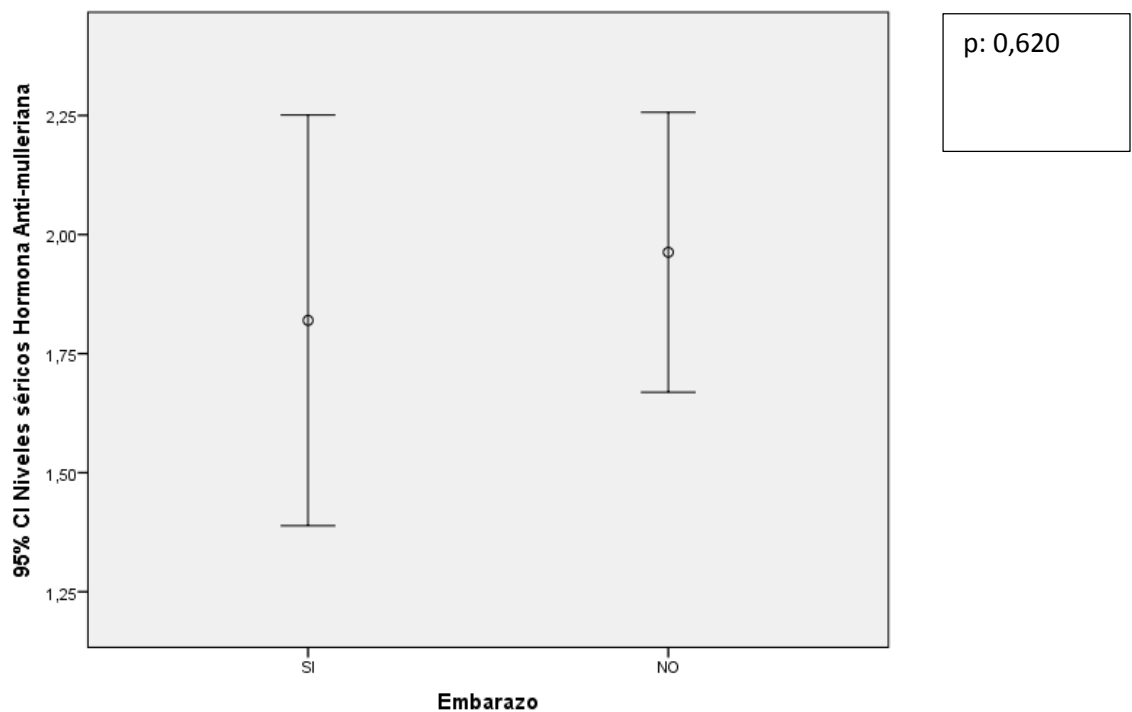


Gráfico 14: Diferencia de Medias entre niveles séricos de hormona anti-mulleriana y embarazo.

CAPITULO V: Discusión

La infertilidad es una patología por la cual muchas parejas acuden cada vez más a las clínicas especializadas; existe actualmente una serie de exámenes complementarios, así como tratamientos con el fin de ayudar a que la pareja logre concebir.

Esta investigación se centró en los niveles séricos de hormona anti-mulleriana y su correlación con la respuesta ovárica en un protocolo de estimulación ovárica, que constituye tanto una prueba diagnóstica como el tratamiento en la pareja infértil.

Una de las causas del aumento de la prevalencia de esta patología es que las parejas posponen su deseo de concebir por múltiples razones como alcanzar el éxito profesional, estabilidad económica, entre otras ; (Cooke et al., 2010) esto conlleva a que las características demográficas de la población que intenta concebir por lo general sean mujeres de más de 30 años; Zegers-Hochschild et al. recolectó datos de las pacientes que se sometieron a una técnica de reproducción asistida de 175 centros especializados de 15 países de América Latina en el 2015 y evidenció que la edad promedio de las mujeres sometidas a estos tratamientos fue de 36,2 años, y que la mayor cantidad de tratamientos se realizó en pacientes entre 35 a 39 años, seguidas por las pacientes de más de 40 años (Zegers-hochschild et al., 2018). Igualmente un estudio realizado en 2016 por el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos, quienes llevan el control de los tratamientos de reproducción asistida realizados en este país, evidenció que el grupo de edad entre los 35 y 40 años se realizó el 40.6% de estos tratamientos y el grupo de más de 40 años se realizó en el 21.1 % tratamientos de reproducción asistida (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2016). Datos que concuerdan con los resultados del presente estudio, donde la

media de edad fue de 36.3 años y más del 50% de las pacientes correspondieron al grupo de edad entre 35 a 40 años seguido por las pacientes de más de 40 años.

En este estudio se observó una correlación inversa débil entre los niveles séricos de AMH y la edad con un valor de $r: -0.310$ ($p > 0.00$); datos que coinciden con encontrados por Lie Fong con una $r: -0.47$ ($p: > 0.001$) (Lie Fong et al., 2012). Bozkurt B. et al., concluyó que existe una disminución de los niveles de AMH conforme avanza la edad. ($r: -0.519$, $p: > 0.001$) (Bozkurt et al., 2016). Datos similares fueron publicados por Khan H. et al. quien observó una disminución de los niveles séricos de AMH del 6% por año conforme la edad aumentó. (Khan et al., 2019)

Se analizó en la presente investigación, la correlación entre los niveles de AMH con la cantidad de ovocitos obtenidos en la aspiración folicular, los datos obtenidos demuestran que con niveles séricos más altos se recuperan mayor cantidad de folículos, lo que fue estadísticamente significativo; similares resultados fueron reportados en un estudio realizado por Tsakos et al., encontrando una correlación positiva débil con los niveles de AMH ($r: 0.196$), y una correlación fuerte con el conteo de folículos antrales ($r: 0.696$), ambos resultados estadísticamente significativos (Tsakos, Tolikas, Daniilidis, & Asimakopoulos, 2014). Asada Y. et al. encontró una correlación positiva moderada entre estas variables ($r: 0.600$; $p > 0.001$) (Asada et al., 2017).

Los resultados observados en este estudio nos indican una correlación positiva entre los niveles séricos de AMH y la respuesta ovárica; la validez que se demostró sobre el uso de los niveles de AMH fue realizada por Gültekin en Turquía quien evidenció que mientras más altos eran los niveles séricos de AMH se lograba obtener más folículos

en el procedimiento de aspiración, con un 87% de sensibilidad, 66.6% de especificidad y un valor predictivo positivo del 87.5%; (Gültekin, 2015).

En cuanto a la madurez ovocitaria un estudio realizado en España por Vidales et al., encontró una correlación positiva con AHM ($r: 0.57$; $p: >0.001$) (Vidales et al., 2017); igualmente Sermondale N et al. publicó en 2019 un estudio similar que demostró una correlación positiva estadísticamente significativa, observando una mejor calidad ovocitaria con niveles séricos altos de AMH, pero también cuando se evidenciaba un mayor número de folículos antrales; concluyendo que realizar el conteo de folículos y medir niveles séricos de AMH al momento de evaluar la reserva ovárica da una mejor estimación de la respuesta que se obtendría en un protocolo de estimulación ovárica en comparación si se usan por separado (Sermondade et al., 2019).

En esta investigación se observó que no existió relación entre los niveles séricos de AMH y embarazo; lo que concuerda con los hallazgos de Xu H. et al. que no encontró relación entre los niveles de AMH y embarazo. (Xu et al., 2017). Iliodromiti et al. concluyó que la AMH por sí sola es un predictor débil para valorar los resultados de las técnicas de reproducción asistida como implantación y embarazo (Iliodromiti, Kelsey, Wu, Anderson, & Nelson, 2014). Tal et al. demostró que es un test malo para predecir embarazo. (Tal, Tal, Seifer, & Seifer, 2015)

La AMH se ha estudiado ampliamente pero siempre asociada a otros marcadores de reserva ovárica, como el conteo de folículos antrales y los niveles séricos de FSH.

Es importante tomar en cuenta que el conteo de folículos antrales es operador dependiente, lo que puede resultar en sesgos al momento del análisis; y que los niveles

de FSH fluctúan dependiendo del día del ciclo en que se toma la muestra; a diferencia de los niveles de AMH que son estables y no es operador dependiente.

Victoria M. et al. en una reciente publicación concluyó que esta hormona juega cada vez un rol más importante en la respuesta ovárica dentro de los protocolos de estimulación ovárica, pero no en cuanto a lograr embarazo. (Victoria et al., 2019); por lo que sería de utilidad solicitarla en pacientes que recibirán tratamientos de infertilidad, como estimulación ovárica controlada; ya que aporta al especialista una clara idea de la respuesta de su esquema de tratamiento e individualizarlo para lograr mejores resultados.

La limitación de esta investigación fue el número de pacientes incluidas debido a que se realizó en un periodo corto de tiempo y se obtuvo datos solamente de un centro de reproducción asistida, lo que significó una poca cantidad de pacientes; también cabe reportar que la aspiración folicular fue realizada en su mayoría por el médico especialista jefe del servicio, pero que en ocho pacientes las realizó otro especialista pudiendo ser un sesgo.

CAPITULO VI: Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

1. Los niveles séricos de AMH disminuyen conforme avanza la edad de la paciente.
2. El número de ovocitos recuperados, y la calidad ovocitaria es mayor cuando los niveles séricos de AMH son mayores.
3. Los niveles séricos de AMH no es un marcador para predecir embarazo.
4. Los niveles séricos de AMH es un marcador útil para predecir la respuesta ovárica en un protocolo de estimulación ovárica.

Recomendaciones

1. Solicitar los niveles séricos de AMH a las pacientes que van a ser sometidas a un protocolo de estimulación ovárica, en especial en pacientes de edad más avanzada.
2. En caso de que los niveles séricos de AMH sean más bajos se debe corregir la dosis de la medicación para la estimulación ovárica.
3. Si los niveles séricos de AMH son muy bajos y se espera una respuesta muy baja o nula, se debe ofrecer a la pareja otro tratamiento como la donación de ovocitos con el fin de no desperdiciar recursos médicos ni económicos.
4. Cuando los niveles séricos de AMH sean muy altos se debe de usar la dosis terapéutica más baja al momento de realizar la estimulación.

5. Se debe de explicar claramente a la pareja las ventajas y los posibles resultados que se obtendrán en un protocolo de estimulación una vez conocido los niveles séricos de AMH.

Bibliografía:

ACOG. (2019). Infertility Workup for the Women ' s Health Specialist, *133*(781), 377–384. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271>.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. (2014). Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertility and Sterility*, *101*(3), 633–634. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>

Arce, J. C., La Marca, A., Mirner Klein, B., Nyboe Andersen, A., & Fleming, R. (2013). Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: Prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertility and Sterility*, *99*(6). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.048>

Asada, Y., Morimoto, Y., Nakaoka, Y., Yamasaki, T., Suehiro, Y., Sugimoto, H., ... Irahara, M. (2017). Age-specific serum anti-Müllerian hormone concentration in Japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response. *Reproductive Medicine and Biology*, *16*(4), 364–373. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12055>

ASRM. (2012). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, *98*(2), 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.032>

Azcona, B., & Campo, G. (2009). Síndrome de hiperestimulación ovárica. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, *32*(1).

- Bell, A. V. (2010). Beyond (financial) accessibility: inequalities within the medicalisation of infertility. *Sociology of Health and Illness*, 32(4), 631–646.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2009.01235.x>
- Bozkurt, B., Erdem, M., Mutlu, M. F., Erdem, A., Guler, I., Mutlu, I., & Oktem, M. (2016). Comparison of age-related changes in anti-Müllerian hormone levels and other ovarian reserve tests between healthy fertile and infertile population. *Human Fertility*, 19(3), 192–198.
<https://doi.org/10.1080/14647273.2016.1217431>
- Broekmans, F. J., Soules, M. R., & Fauser, B. C. (2009). Ovarian Aging : Mechanisms and Clinical, 30(August), 465–493.
<https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>
- Broer, S. L., Broekmans, F. J. M., Laven, J. S. E., & Fauser, B. C. J. M. (2014). Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Human Reproduction Update*, 20(5), 688–701.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmu020>
- Broer, S. L., Mol, B. W. J., Hendriks, D., & Broekmans, F. J. M. (2009). The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility*, 91(3), 705–714.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.013>
- Brunham, R. (2015). Pelvic Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, 2039–2048. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1411426>
- Buxaderas, R. CICLOS DE INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CONYUGAL (2016).

- Capecce, E., Pelanda, M., Dicugno, M., De Sampaio, E. G., Buongiorno, G., Corazza, N., ... Ruibal, G. (2016). La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 53(3), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.06.003>
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. (2016). *2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report Figures*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/art/reports/2016/national-summary-figures.html>
- Committee, P., & Society, A. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 99(1), 63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>
- Cooke, A., Mills, T. A., & Lavender, T. (2010). 'Informed and uninformed decision making'-Women's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: A meta-synthesis. *International Journal of Nursing Studies*, 47(10), 1317–1329. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2010.06.001>
- Corbett, S., On, O., Claman, P., Cheung, A., Bc, V., Sierra, S., ... Wong, B. (2014). The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(11), 1024–1033. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30417-5)
- Cui, W. (2010). Mother or nothing: the agony of infertility. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(12), 881–882. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.011210>
- Datta, J., Palmer, M. J., Tanton, C., Gibson, L. J., Jones, K. G., Macdowall, W., ...

Wellings, K. (2016). Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Human Reproduction*, 31(9), 2108–2118.

<https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>

Dolleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, Dolle ME, Jansen EH, Broekmans FJ, V. der S. Y. (2013). Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.*

Färkkilä, A., Koskela, S., Bryk, S., Alfthan, H., Bützow, R., Leminen, A., ... Unkila-Kallio, L. (2015). The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors - A comparative study with inhibin B. *International Journal of Cancer*, 137(7), 1661–1671.

<https://doi.org/10.1002/ijc.29532>

Ferraretti, A. P., Marca, A. La, Fauser, B. C. J. M., & Tarlatzis, B. (2011). ESHRE consensus on the definition of ‘ poor response ’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization : the Bologna criteria †, 26(7), 1616–1624.

<https://doi.org/10.1093/humrep/der092>

Gonzalez Serrano, P. J. (2013). *Utilidad de la Hormona Antimülleriana (AMH) según especialistas latinoamericanos en Reproducción asistida*. Universidad Favaloro.

Grynnerup, A. G., Løssl, K., Pilsgaard, F., Lunding, S. A., Storgaard, M., Bogstad, J. W., ... Zedeler, A. (2019). Prediction of the lower serum anti-Müllerian hormone threshold for ovarian stimulation prior to in-vitro fertilization using the Elecsys® AMH assay : a prospective observational study, 4, 1–9.

- Gültekin, A. (2015). Assessment of the relationship of basal serum anti-mullerian hormone levels with oocyte quality and pregnancy outcomes in patients undergoing ICSI. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 13(4), 231–236.
- Iliodromiti, S., Kelsey, T. W., Wu, O., Anderson, R. A., & Nelson, S. M. (2014). The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Human Reproduction Update*, 20(4), 560–570. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu003>
- Jafarzadeh-Kenarsari, F., Ghahiri, A., Habibi, M., & Zargham-Boroujeni, A. (2015). Exploration of infertile couples' support requirements: A qualitative study. *International Journal of Fertility and Sterility*, 9(1), 81–92. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4212>
- Jeppesen JV, Anderson RA, KelseyTW, Christiansen SL, Kristensen SG, J. K., & Raine-Fenning N, Campbell BK, Y. A. (2013). 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*.
- Johnson, N., S, V. V., Mc, S., Strandell, A., & Bjw, M. (2010). Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation (Review), (1).
- Jose-Miller, A. B., Boyden, J. W., & Frey, K. A. (2007). Infertility. *American Family Physician*, 75(6).
- Khan, H. L., Bhatti, S., Suhail, S., Gul, R., Awais, A., Hamayun, H., ... Asif, W. (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 : RB&E*, 17(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0464-0>

Kumar, A., Kalra, B., Patel, A., McDavid, L., & Roudebush, W. E. (2010). Development of a second generation anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA. *Journal of Immunological Methods*, 362(1–2), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.08.011>

Kushnir, V. A., Barad, D. H., Albertini, D. F., Darmon, S. K., & Gleicher, N. (2017). Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0225-2>

Lambalk, C. B., van Disseldorp, J., de Koning, C. H., & Broekmans, F. J. (2009). Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas*, 63(4), 280–291. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.06.007>

Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, R. E., & Peters WH, Hokken-Koelega AC, F. B. et al. (2012). Serum anti-mullerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*.

Lie Fong, S., Visser, J. A., Welt, C. K., de Rijke, Y. B., Eijkemans, M. J. C., Broekmans, F. J., ... Laven, J. S. E. (2012). Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), 4650–4655.

<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1440>

Macer, M., & Taylor, H. (2012). Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and Gynecology North America*.

Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National , Regional , and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990 : A Systematic Analysis of 277 Health Surveys, 9(12), 1–12.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>

Mathews, T. J., & Hamilton, B. E. (2016). Mean Age of Mothers is on the Rise: United States, 2000-2014. *NCHS Data Brief*, 78(232), 1–8.

<https://doi.org/10.1021/ja01588a030>

Mozas, J. Ballescá, J.L. Nuñez, R. et al. Manual de buena practica clinica en reproduccion asistida (2016). España. Retrieved from <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/manualBuenaPractica.pdf>

Munro, M. G., Critchley, H. O. D., Broder, M. S., & Fraser, I. S. (2011). FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 113(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>

Mutlu, M. F., Erdem, M., Erdem, A., Yildiz, S., Mutlu, I., Arisoy, O., & Oktem, M. (2013). Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30(5), 657–

665. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9975-3>

Nelson SM, L. M. A. (2011). The journey from the old to the newAMHassay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online*.

Nouri, K., Tempfer, C. B., Lenart, C., Windischbauer, L., Walch, K., Promberger, R., & Ott, J. (2014). Predictive factors for recovery time in patients suffering from severe OHSS. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 59.
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-59>

Page, S., & Anawalt, B. (2019). *Casuses of male infertility*.

Perelson del Pozo, I. (2017). Protocolos de estimulación ovárica en inseminación artificial según el patrón utilizado de glicosilación de la hormona folículo estimulante, 85(9), 578–588.

Pérez de la Blanca, E. (2017). *Estudio de la reserva funcional ovárica. Sociedad Española de Infertilidad*. Barcelona. Retrieved from
<https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia2.pdf>

Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Giudice, L., Gracia, C., ... Widra, E. (2015). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(3), e9–e17.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>

Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Gracia, C., La Barbera, A., ... Widra, E. (2015). Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(3), e18–e25.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103>

- Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Gracia, C., La Barbera, A., ... Widra, E. (2016). Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility*, 106(7), 1634–1647. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.048>
- Pritts, E. A., Parker, W. H., Olive, D. L., & D, M. (2009). UTERINE FIBROIDS
Fibroids and infertility : an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*, 91(4), 1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.051>
- Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, S. N. (1999).
Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Remohi et all. (2017). *Infertilidad y Reproducción Asistida*.
- Rollene, N. L., Amols, M. H., Hudson, S. B. A., & Coddington, C. C. (2009).
Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series. *Fertility and Sterility*, 92(3), 1169.e15-1169.e17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.062>
- Salud, P. N. (2015). *Guía para el Estudio y Tratamiento de la Infertilidad. Programa Nacional Salud de la Mujer - 2015. Ministerio de Salud Gobierno de Chile*.
Retrieved from [http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD_2015 FF\(1\).pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD_2015 FF(1).pdf)
- Sermondade, N., Sonigo, C., Sifer, C., Valtat, S., Zioli, M., Eustache, F., & Grynberg, M. (2019). Serum antimüllerian hormone is associated with the number of

oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 111(2), 357–362.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.018>

Shmorgun, D., & Claman, P. (2017). The Diagnosis and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 268.

Sociedad Española de Fertilidad. (2011). *SABER MAS SOBRE FERTILIDAD Y REPRODUCCION ASISTIDA*. España.

Speroff, L., & Fritz, M. (2014). *Inducción de la ovulación, síndrome de hiperestimulación ovárica. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*.

Strandell, A., & Lindhard, A. (2002). Why does hydrosalpinx reduce fertility ? The importance of hydrosalpinx fluid, 17(5), 1141–1145.

Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). Ovarian reserve testing: a user's guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(2), 129–140.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>

Tal, R., Tal, O., Seifer, B. J., & Seifer, D. B. (2015). Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 103(1), 119-30.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.041>

Tammy J, L. (2015). Evaluation and Treatment of Infertility. *American Family Physician*, 91(5). Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2015/0301/p308.pdf>

Thiruchelvam, U., Wingfield, M., & Farrelly, C. O. (2015). Natural Killer Cells :

Key Players in Endometriosis, 291–301. <https://doi.org/10.1111/aji.12408>

Titlevan Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Jong FH, T. A. (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*.

Tsakos, E., Tolikas, A., Daniilidis, A., & Asimakopoulos, B. (2014). Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(6), 1249–1253. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3332-3>

Vander, M., Wyns, C., Workup, I., Specialist, H., Martínez-moya, M., & Arnott, I. (2019). Infertility Workup for the Women ' s Health Specialist, 133(February), 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>

Victoria, M., Labrosse, J., Krief, F., Cédric-Durnerin, I., Comtet, M., & Grynberg, M. (2019). Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(1), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.015>

Vidales, L. M., Fernández-Nistal, A., Fernández, V. M., Merino, V. V., Catalán, I. B., & Arenas, J. M. B. (2017). Anti-Müllerian hormone levels to predict oocyte maturity and embryo quality during controlled ovarian hyperstimulation. *Minerva Ginecologica*, 69(3), 225–232. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.16.03958-7>

Wilson JD, George FW, G. J. (1981). The hormonal control of sexual development.

Science 1981. *Science*.

World Health Organization. (1992). *WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception*.

World Health Organization. Examination and processing of human semen (2010).

Xu, H., Zeng, L., Yang, R., Feng, Y., Li, R., & Qiao, J. (2017). Retrospective cohort study: AMH is the best ovarian reserve markers in predicting ovarian response but has unfavorable value in predicting clinical pregnancy in GnRH antagonist protocol. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(3), 763–770.
<https://doi.org/10.1007/s00404-016-4274-8>

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., De Mouzon, J., Sokol, R., ... Van Der Poel, S. (2017). The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human Reproduction*, 32(9), 1786–1801.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>

Zegers-hochschild, F., Schwarze, J. E., Crosby, J., Musri, C., & Urbina, M. T. (2018). Assisted reproductive techniques in Latin America : the Latin American Registry , 2015. *Reproductive BioMedicine Online*, 37(6), 685–692.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.026>

ANEXO 1

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA	
EDAD	
NIVEL SÉRICO DE AMH	
FOLÍCULOS OVÁRICOS MEDIDOS POR ECOGRAFÍA 36 HORAS ANTES DE ASPIRACIÓN FOLICULAR	
NÚMERO DE OVOCITOS RECUPERADOS	
NÚMERO DE OVOCITOS EN METAFASE II	
BHCG SÉRICA	