

UTILIDAD DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA EN LA PREDICCIÓN DE BAJA RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN MUJERES DE MÁS DE 38 AÑOS.



CURSO 2024-2025

AUTOR: ANTONIO DE LA TORRE HIDALGO

TUTORA: ANA BELÉN CASAS MARCOS

DEPARTAMENTO: PEDIATRÍA E INMUNOLOGÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA, PSIQUIATRÍA E HISTORIA DE LA MEDICINA.

0. ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| 1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS..... | 2 |
| 2. RESUMEN..... | 3 |
| 3. INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| 4. OBJETIVOS..... | 10 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 11 |
| 6. RESULTADOS..... | 12 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 17 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 19 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 20 |

1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS COMUNES EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

AMH: Hormona Antimülleriana

ART: Técnicas de Reproducción Asistida

EOC: Estimulación Ovárica Controlada

FIV: Fecundación In Vitro

ICSI: Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides

POR: Baja Respuesta Ovárica

POSEIDON: *Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*

RFA: Recuento de Folículos Antrales

FSH: Hormona Foliculoestimulante

LH: Hormona Luteinizante

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

2. RESUMEN

2.1 Introducción

En el contexto de la reproducción asistida, la reserva ovárica es un factor determinante del éxito en los tratamientos, especialmente en mujeres mayores de 38 años. La hormona antimülleriana (AMH), glicoproteína secretada por las células de la granulosa de los folículos antrales, se ha establecido como un biomarcador de uso clínico fiable para evaluar tanto la cantidad como la calidad de la reserva ovárica.

Investigaciones recientes subrayan el valor de la hormona antimülleriana (AMH) como herramienta para anticipar cómo responderá una paciente a la estimulación ovárica controlada (EOC) en ciclos de fecundación in vitro (FIV). Este marcador permite adaptar los tratamientos de forma personalizada en la práctica clínica. En mujeres mayores de 38 años que suelen presentar una reserva ovárica reducida por razones fisiológicas, la AMH se vuelve especialmente útil, ya que ayuda a identificar posibles respuestas insuficientes al tratamiento y a tomar decisiones clínicas más acertadas, ajustando el enfoque terapéutico y estimando mejor las probabilidades de éxito reproductivo.

Este trabajo tiene como objetivo explorar cómo se relacionan los niveles de AMH con la respuesta ovárica en mujeres de este grupo de edad, con la intención de realizar una medicina reproductiva más personalizada y favorecer un uso más eficiente de los recursos disponibles.

2.2 Objetivos

Evaluar la relación entre los niveles de hormona antimülleriana y la respuesta ovárica en mujeres mayores de 38 años sometidas a estimulación ovárica controlada para ciclos de fecundación in vitro.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la relación entre la edad, el RFA, la AHM y la respuesta ovárica a la estimulación ovárica controlada.
2. Validar un punto de corte de la AHM en nuestras pacientes mayores de 38 años, como herramienta para predecir una baja respuesta a la estimulación ovárica controlada.

2.3 Material y Métodos

El presente estudio es analítico, observacional y retrospectivo, realizado en la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La población de estudio está compuesta por 380 mujeres de 38 años o más que realizaron un tratamiento de estimulación ovárica controlada (EOC) para fecundación in vitro (FIV) en dicho centro entre el 1 de enero de 2023 y el 31 de diciembre de 2024. Las variables analizadas fueron la edad, los niveles de hormona antimülleriana (AMH) en ng/mL, el recuento de folículos antrales (RFA), número de folículos > 16 mm, número de ovocitos recuperados tras la punción folicular, número de ovocitos MII y gestación. Se correlacionaron los niveles de AMH y RFA con la edad de la paciente, el número de folículos > de 16 mm y el número de ovocitos obtenidos.

2.4 Resultados

Se observó una correlación positiva y significativa ($p < 0,001$) entre el valor de la AMH y el recuento de folículos antrales. También hubo correlación positiva entre la AMH, el RFA y el número de folículos >16 mm, los ovocitos totales y los ovocitos MII. Se cancelaron 30 ciclos (7,9%) por no alcanzar al menos 3 folículos ≥ 16 mm. En 47 pacientes llevadas a punción se obtuvieron ≤ 3 ovocitos. Se consideraron 77 pacientes con baja respuesta (≤ 3 ovocitos recuperados más las cancelaciones) lo que supone una tasa total de baja respuesta del 20,26%. Se evidenció mediante la elaboración de curvas ROC la utilidad de la AMH en la predicción de baja respuesta a la estimulación ovárica. Se estimó el valor de AMH de 0,53 ng/ml como el mejor punto de corte para predecir baja respuesta con aceptable sensibilidad (60%) y especificidad de 83%.

2.5 Conclusión

Los resultados de este estudio han confirmado la existencia de una relación significativa entre la edad, el recuento de folículos antrales (RFA), los niveles séricos de hormona antimülleriana (AMH) y la respuesta ovárica, en línea con lo descrito previamente en la literatura científica. En particular, se refuerza el valor de la AMH y el RFA como marcadores fiables de la reserva ovárica en mujeres mayores de 38 años, un grupo con mayor riesgo de presentar baja respuesta a la estimulación ovárica.

En cuanto al segundo objetivo, se ha evaluado la capacidad de la AMH como herramienta predictiva de la respuesta ovárica. Si bien no se ha identificado un único punto de corte universal con alta precisión, el análisis ha permitido marcar el valor de AMH en 0,53 ng/ml para con una sensibilidad y especificidad aceptables predecir en nuestra población la baja respuesta a la estimulación ovárica.

En nuestra unidad se incluye de manera rutinaria la evaluación de la AMH y el RFA como parte del protocolo clínico. Estas herramientas resultan fundamentales para adaptar los tratamientos según las características individuales de cada paciente. Su aplicación práctica contribuye a mejorar las decisiones terapéuticas, ofreciendo una estimación más precisa del pronóstico reproductivo, las posibilidades de éxito y los posibles efectos adversos asociados a la estimulación ovárica.

3. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, los cambios socioeconómicos han provocado un aumento progresivo en la edad a la que las mujeres tienen su primer embarazo. Factores como la inserción en el ámbito laboral, la búsqueda de seguridad económica y la prolongación de la educación superior han llevado a que muchas mujeres retrasen la maternidad hasta los 35-40 años. Sin embargo, este retraso conlleva importantes desafíos biológicos, ya que la fertilidad femenina disminuye con la edad debido a la reducción de la reserva ovárica y el deterioro en la calidad de los ovocitos.

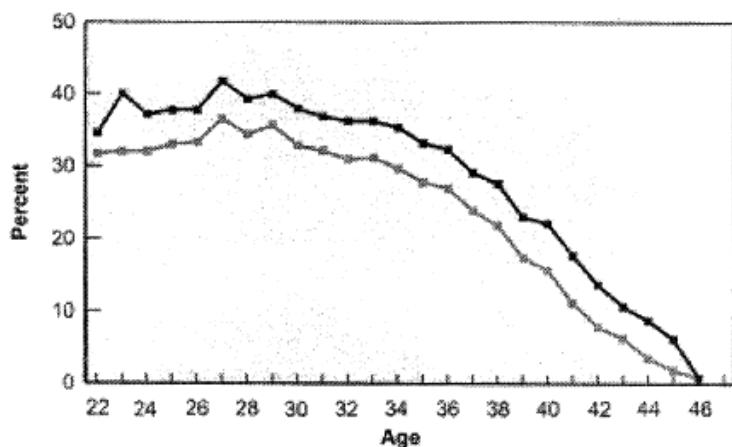


FIGURA 1: tasas de embarazo y de nacidos vivos en ciclos de TRA con óvulos o embriones frescos no donados, por edad de la mujer, 1999. (1)

La infertilidad es un problema de salud pública que afecta a aproximadamente el 15 % de las parejas en edad reproductiva. Se estima que en un 30-40 % de los casos la causa es femenina, mientras que un porcentaje similar se atribuye a factores masculinos. El resto de los casos se deben a causas combinadas o de origen desconocido (2). En las mujeres, la infertilidad suele estar relacionada con una disminución de la reserva ovárica, alteraciones en la ovulación y enfermedades como el síndrome de ovario poliquístico o la endometriosis. En los hombres, las principales causas incluyen alteraciones en la cantidad, movilidad o morfología de los espermatozoides.

La probabilidad de tener un hijo sano a partir de los 30 años disminuye un 3,5% cada año, de modo que la probabilidad de tener un hijo sano a los 35 años es la mitad que a los 25 años (1).

Aunque no existe una definición clara de edad reproductiva avanzada, los estudios poblacionales reiteran que tanto la calidad como la cantidad de ovocitos disminuyen a mayor edad de la mujer.

El descenso de la fertilidad en mujeres mayores de 38 años ha llevado a un aumento en la demanda de técnicas de reproducción asistida (TRA), como la fecundación in vitro (FIV). Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) y la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), en 2022 se llevaron a cabo 167.195 ciclos de fecundación in vitro y 31.635 inseminaciones artificiales, que resultaron en el nacimiento de 39.546 bebés mediante TRA, lo que representa aproximadamente el 12 % del total de nacimientos en España ese año, una cifra que continúa creciendo en los registros provisionales de 2024. (3).

Por tanto, la edad de la mujer es un factor importante a la hora de predecir la respuesta y el éxito de las TRA, pero podemos ayudarnos de otras herramientas, como son los marcadores de reserva ovárica.

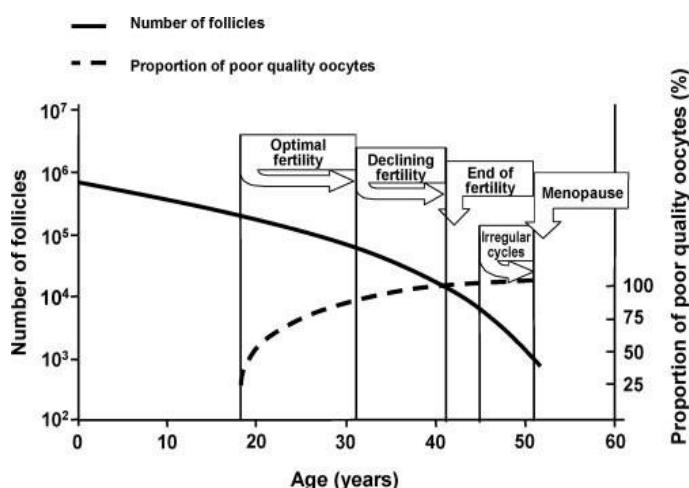


FIGURA 2: Representación esquemática del número de folículos primordiales presentes en los ovarios y la calidad cromosómica de los ovocitos en relación con la edad de la mujer y los correspondientes eventos reproductivos. (4)

El concepto de reserva ovárica (RO) hace alusión a la capacidad funcional del ovario, determinada por la dotación cuantitativa y cualitativa de folículos presentes en un momento dado. Este parámetro es fundamental para predecir la respuesta ovárica a la estimulación controlada y para estimar la probabilidad de éxito reproductivo, ya sea de forma natural o mediante técnicas de reproducción asistida.

Evaluar la reserva ovárica es un paso clave a la hora de conocer el potencial reproductivo de una mujer, especialmente en el contexto de tratamientos de reproducción asistida. Para poder estimarla, se emplean distintos marcadores que permiten orientar las decisiones clínicas y adaptar mejor los protocolos terapéuticos a cada caso.

Entre los marcadores de reserva ovárica clásicamente se realizaban test estáticos como el valor de FSH, el estradiol y la Inhibina B ó test dinámicos como la estimulación con citrato de clomifeno. Actualmente se utiliza el valor de la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (RFA).

El Recuento de folículos antrales (RFA), consiste en hacer el sumatorio de los folículos con medidas de entre 2 y 10 mm en ambos ovarios mediante ecografía transvaginal durante fase folicular precoz. Muestra una buena correlación con la edad y, por tanto, con el potencial reproductivo. En un metanálisis publicado en 2005 por Hendricks et al (5), se demostró que el RFA era útil como predictor de respuesta ovárica, aunque no de consecución de gestación. Ha demostrado ser superior a otros test séricos estáticos. Frente a la AMH, muestra discrepancias interobservador sobre todo en manos de ecografistas menos experimentados.

La hormona antimülleriana (AMH), también conocida como hormona inhibidora de Müller, es una glicoproteína dimérica perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), secretada por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños. Su estabilidad intra-ciclo y su independencia del momento del ciclo menstrual la convierten en una herramienta altamente fiable para el manejo clínico de pacientes (6).

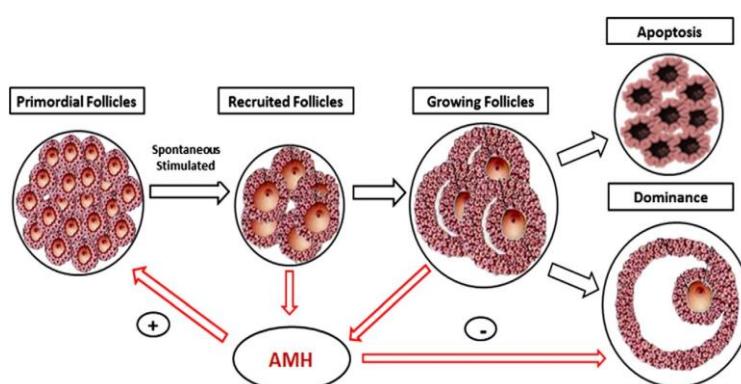


FIGURA 3: Producción de AMH por los folículos primordiales y su efecto inhibidor sobre la FSH. (7)

Los niveles séricos de AMH pueden presentar variaciones en función de ciertas condiciones fisiológicas. En humanos, se ha observado que esta hormona comienza a incrementarse desde el momento del nacimiento, alcanzando su valor máximo alrededor de los 15-16 años. Posteriormente, los niveles se mantienen relativamente constantes durante la segunda década de vida, aproximadamente hasta los 25 años. A partir de esa edad, la concentración de AMH en sangre comienza a disminuir progresivamente, mostrando una relación inversa con el envejecimiento. Asimismo, las diferencias raciales y étnicas observadas en el ámbito de la medicina reproductiva también parecen estar presentes en los niveles séricos de AMH. Diversos estudios han indicado que, tras ajustar por edad e índice de masa corporal, las mujeres afroamericanas, latinas y de origen chino

presentan concentraciones de AMH más bajas en comparación con mujeres caucásicas. De forma similar, se ha reportado que las mujeres hispanas tienen niveles más reducidos de AMH que las mujeres de origen indio (6).

"Anti-Müllerian Hormone: Regulator and Marker in Ovarian Function", señala que la AMH no solo actúa como un marcador diagnóstico, sino también como un regulador activo de la foliculogénesis. En su estudio, los autores detallan cómo la AMH inhibe la activación de folículos primordiales y modula el crecimiento de los folículos antrales, lo que impacta directamente en la disponibilidad de ovocitos maduros. Este papel dual resalta la importancia de la AMH tanto en la evaluación de la reserva ovárica como en la planificación de estrategias terapéuticas para pacientes con baja respuesta. (8).

Por tanto, ambos indicadores la AHM y el RFA, se complementan entre sí y van a ser utilizados en conjunto para ayudar a predecir con mayor exactitud la respuesta ovárica, optimizar los tratamientos y reducir el riesgo de complicaciones como la hiperestimulación.

Durante mucho tiempo, la falta de una definición unificada de "baja respuesta ovárica" generó confusión en la práctica clínica y en los estudios científicos. Se utilizaban indistintamente términos como "respuesta pobre", "respuesta inadecuada" o "respuesta lenta", lo que dificultaba la comparación de datos entre centros, ensayos clínicos y cohortes de pacientes. Esta heterogeneidad en la terminología y en los criterios diagnósticos llevó a la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) a establecer en 2011 un consenso: los conocidos criterios de Bolonia.

Este consenso definió una serie de condiciones clínicas para categorizar a las pacientes con baja respuesta ovárica de manera más precisa y reproducible. Para cumplir con los criterios de Bolonia, una paciente debe presentar al menos dos de los siguientes tres elementos: edad materna avanzada (≥ 40 años) o presencia de factores de riesgo; un ciclo anterior con obtención de tres o menos ovocitos tras estimulación convencional; o resultados anómalos en los marcadores de reserva ovárica, especialmente una hormona antimülleriana (AMH) inferior a 0,5–1,1 ng/mL o un recuento de folículos antrales (RFA) inferior a 5–7.

- At least two of the following three features must be present:
- (i) Advanced maternal age (≥ 40 years) or any other risk factor for POR;
 - (ii) A previous POR (≤ 3 oocytes with a conventional stimulation protocol);
 - (iii) An abnormal ovarian reserve test (i.e. AFC $< 5-7$ follicles or AMH $< 0.5-1.1$ ng/ml).

FIGURA 4: Criterios mínimos según el consenso ESHRE para definir POR.

Una de las aportaciones más importantes del consenso fue reconocer que una baja respuesta aislada no es concluyente si no se confirma con otros factores. De hecho, el documento advierte que "Clínicamente, en pacientes con baja respuesta, la aparición de una baja respuesta en un segundo ciclo representa solo el 62,4%, lo que implica que al menos un tercio de las pacientes con baja respuesta previa tendrán una respuesta normal en ciclos posteriores". Por ello, para un diagnóstico fiable de baja respuesta, se recomienda haber realizado al menos un ciclo completo de estimulación. Asimismo, se subraya la importancia de adaptar los protocolos de tratamiento a estas pacientes para maximizar las probabilidades de éxito, lo que requiere una evaluación individualizada basada en los marcadores disponibles (9).

En nuestro estudio, los criterios de Bolonia han sido adoptados como referencia diagnóstica para identificar a las pacientes con baja respuesta ovárica, permitiendo así una clasificación homogénea de la muestra y una mejor comparación con los datos descritos en la literatura.

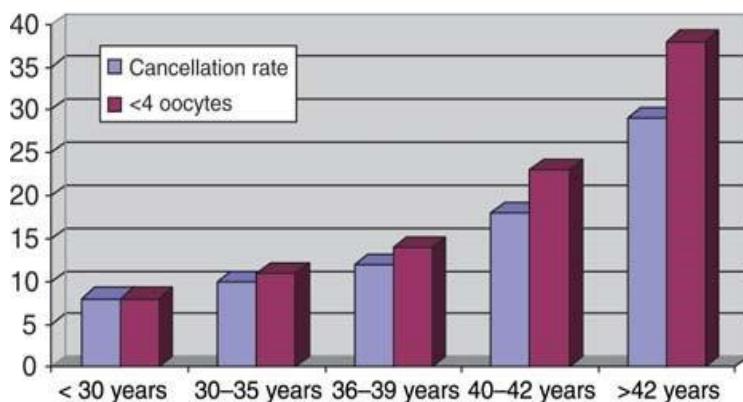


FIGURA 5: Relación entre la edad y el porcentaje de ciclos cancelados por ausencia o baja respuesta ovárica o por recuperaciones con ≤3 ovocitos en 3825 mujeres que iniciaron su primer ciclo en la unidad S.I.S.Me.R de Bolonia y en la unidad universitaria de FIV de Módena entre enero de 2004 y diciembre de 2009. (9)

Más tarde surge la clasificación POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) la cual ha introducido un enfoque más detallado para categorizar a las pacientes con baja respuesta ovárica, teniendo en cuenta no solo los niveles de AMH y el recuento de folículos antrales (RFA), sino también la edad y la respuesta previa a la estimulación. Esta clasificación divide a las pacientes en cuatro grupos, con el objetivo de establecer estrategias clínicas individualizadas y pronósticos más precisos (10). En mujeres mayores, la AMH cobra especial relevancia dentro de esta clasificación, ya que ayuda a estimar el número potencial de ovocitos que pueden obtenerse en un ciclo y, por tanto, la posibilidad de generar al menos un embrión euploide. Así, el sistema POSEIDON permite diseñar tratamientos más personalizados, realistas y orientados a objetivos concretos, especialmente en pacientes con perfiles clínicos más comprometidos.

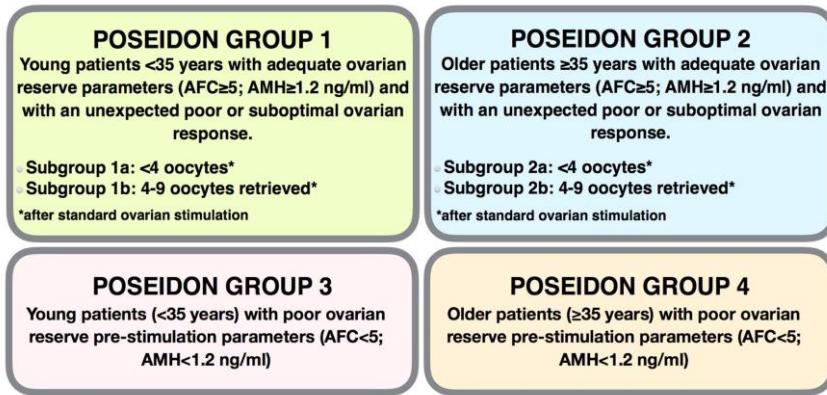


FIGURA 6: Cuatro grupos de pacientes con ‘bajo pronóstico’ en reproducción asistida, conforme a la estratificación de POSEIDON fundamentada en la cantidad y calidad de los ovocitos (10)

Artículos como “Evaluation of Female Fertility—AMH and Ovarian Reserve Testing” (11), en el cual se estudia la medición de la AMH sérica como indicador de la reserva ovárica y su aplicación en el tratamiento de la infertilidad, concluye que esta hormona no es un predictor directo de la fertilidad actual y no debe utilizarse como criterio para excluir a las mujeres de los tratamientos de reproducción asistida. Aunque niveles bajos de AMH, especialmente en mujeres de mayor edad reproductiva, pueden sugerir la necesidad de un enfoque más intensivo debido a una menor ventana de fertilidad, esto no implica que deban ser descartadas de los procedimientos de fertilidad.

El presente estudio tiene como objetivo analizar la relación entre los niveles de AMH y la respuesta ovárica en mujeres mayores de 38 años, contribuyendo al avance de la medicina reproductiva personalizada. Al incorporar los hallazgos descritos en los diferentes artículos, junto con herramientas como criterios Bolonia y datos nacionales recientes, se busca ofrecer una base sólida para optimizar los recursos y las estrategias terapéuticas en este grupo de pacientes.

4. OBJETIVOS

Evaluar la relación entre los niveles de hormona antimülleriana y la respuesta ovárica en mujeres mayores de 38 años sometidas a estimulación ovárica controlada para ciclos de fecundación in vitro.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la relación entre la edad, el RFA, la AHM y la respuesta ovárica a la estimulación ovárica controlada.

2. Validar el punto de corte de la AHM en nuestras pacientes mayores de 38 años, como herramienta para predecir una baja respuesta a la estimulación ovárica controlada.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es de diseño analítico, observacional y retrospectivo. La población incluye 380 mujeres de 38 años o más que realizaron un tratamiento de estimulación ovárica controlada (EOC) para fecundación in vitro en la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, durante el período comprendido entre 1 de enero de 2023 y 31 de diciembre de 2024.

La recogida de datos se realiza mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes seleccionadas a través del sistema informático Jimena, el programa informático SARA (Sistema de Ayuda a la Reproducción Asistida) y el protocolo específico de la Unidad de Reproducción.

Para el análisis estadístico, los datos serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.

Se analizaron las siguientes variables: edad, los niveles de hormona antimülleriana (AHM) en ng/ml, el recuento de folículos antrales RFA (< 10 mm) mediante ecografía transvaginal al inicio del tratamiento, el número de folículos de > 16 mm el día de la descarga ovulatoria, número de ovocitos obtenidos totales y metafase II, numero de embriones que llegan en su desarrollo a estadio de blastocisto y gestación bioquímica y clínica.

Se definió como cancelación por baja respuesta la interrupción del ciclo por presentar menos de 3 folículos de diámetro igual o superior a 16 mm. Se definió como baja respuesta a la EOC la recuperación inferior o igual a 3 ovocitos en la aspiración folicular o cancelación del ciclo previa a la punción folicular.

Para el análisis de las variables de distribución no normal, se utilizaron pruebas no paramétricas (Kolmogorov-Smirnov; $p<0,01$), describiendo la mediana, así como el intervalo intercuartílico ($p25-p75$).

Para evaluar la correlación entre variables cuantitativas (como niveles de AHM con el RFA o con el número de ovocitos obtenidos) se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ), señalando su significación estadística cuando $p<0,05$.

En el análisis de las variables cualitativas como cancelación del ciclo, la baja respuesta ovárica o la gestación tras la transferencia embrionaria se utilizaron tablas de contingencia.

Para determinar la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con corrección de continuidad en tablas de 2x2, y cuando fue necesario por el tamaño de la muestra, la prueba exacta de Fisher.

Además, se realizó un análisis de la capacidad predictiva de los niveles de AMH mediante curvas ROC (Receiving Operating Characteristic), calculando el área bajo la curva (AUC) y los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativo, así como las razones de verosimilitud (likelihood ratios) para distintos puntos de corte de la AHM como predictora de baja respuesta.

6. RESULTADOS

Se recogieron datos de 380 pacientes sometidas a estimulación ovárica en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2023 y 31 de diciembre de 2024. La mediana de edad de las mujeres es de 39 (RIQ: 38-40).

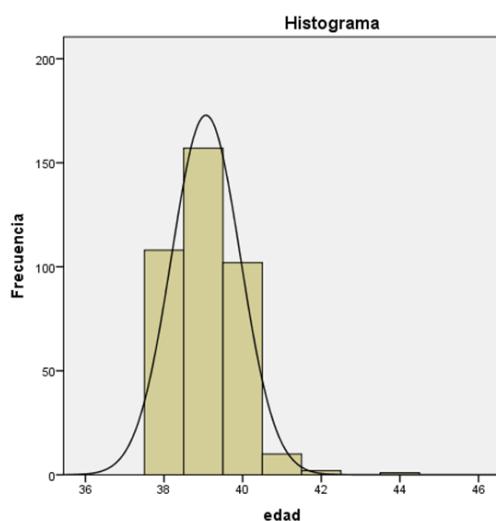


FIGURA 7: Distribución de la edad en el grupo de pacientes

La mediana del valor de la Hormona antimülleriana fue de 1,05 (RIQ: 0,53-2,01) y del Recuento de folículos antrales de 10 (RIQ: 7-14).

En nuestras pacientes el Número de folículos > 16 mm el día de la descarga ovulatoria tuvo una mediana 5 (RIQ: 3-9)

Se cancelaron aquellos ciclos en los que no se objetivaron ecográficamente al menos 3 folículos de 16 mm de diámetro. Dicha situación se produjo en 30 pacientes, representando un 7,9%.

El criterio de baja respuesta (BR) a la estimulación ovárica en ciclo FIV/ICSI se adecuó al consenso de la ESHRE (recuperación de ovocitos inferior o igual a 3). Esta situación de produjo en 47 pacientes. Si a esto le añadimos los ciclos cancelados, obtenemos una tasa de baja respuesta del 20,26%.

Se obtuvo una mediana de numero de ovocitos totales obtenidos de 5 (RIQ: 3-9), con un numero de ovocitos MII de 4 (RIQ: 3-7).

Tras las técnicas de fecundación (FIV-ICSI), el desarrollo embrionario es llevado hasta estadio de blastocisto (día 5). El número de embriones generados fue de 2 (RIQ: 1-3).

El porcentaje de transferencia embrionaria fue del 41,3%. La tasa de gestación por punción fue del 12,6% y por transferencia del 28%.

El primer objetivo de nuestro trabajo fue analizar la relación entre la edad, la AHM, el RFA y la respuesta ovárica a la estimulación.

En nuestra población de mujeres de > 38 años no hay correlación entre la edad y valor de la AHM o del RFA, probablemente debido al estrecho rango de edad en este grupo. Si existe una correlación positiva con significación estadística ($p<0,001$) entre la AHM y el RFA.

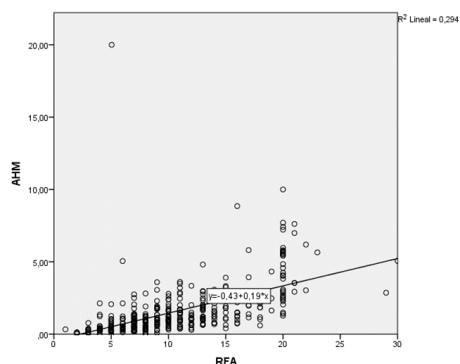


FIGURA 8: Correlación de la AMH con el RFA.

Como cabría esperar también existe una correlación positiva entre el número de folículos > 16 mm el día de la descarga ovulatoria la AHM y el RFA.

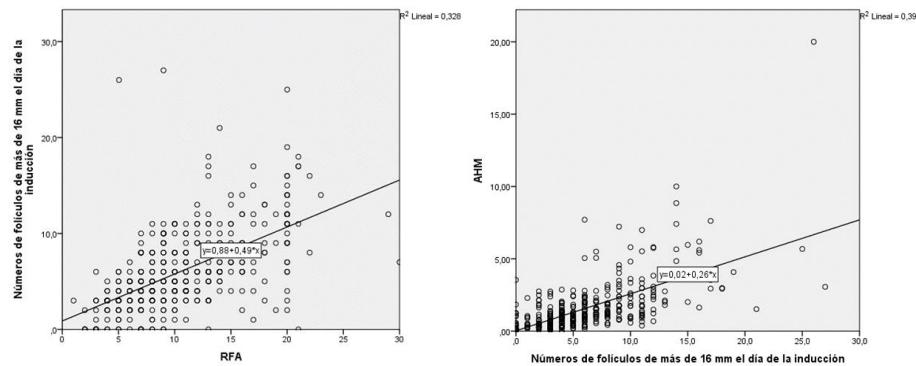


FIGURA 9: Correlación entre el RFA y el número de folículos > 16 mm el día de la inducción.

FIGURA 10: Correlación entre el número de folículos > 16 mm el día de la inducción y la AMH.

Si estudiamos la relación entre la AHM, el RFA y el número de ovocitos tanto totales como MII, la correlación es positiva con significación estadística. No encontrando relación con la edad.

Como se muestra en la figura, la regresión lineal ($y = 0,35 + 0,19x$) evidencia que, en promedio, por cada ng/ml adicional de AMH, se asocian aproximadamente 5 ovocitos más.

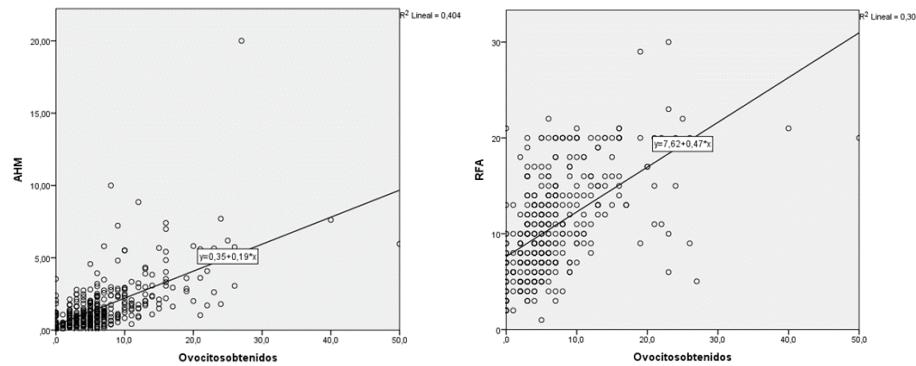


FIGURA 11: Correlación entre el número de ovocitos obtenidos y la AMH.

FIGURA 12: Correlación entre el número de ovocitos obtenidos y el RFA.

Analizando otras variables, en el estudio se demuestra que no hay relación entre la edad y el número de embriones obtenidos, pero si existe relación con la AHM o el RFA.

Resumen de contrastes de hipótesis

| Hipótesis nula | Prueba | Sig. | Decisión |
|---|---|------|-----------------------------|
| 1 La distribución de edad es la misma entre las categorías de Nº embriones (blastos). | Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes | ,096 | Conserve la hipótesis nula. |
| 2 La distribución de AHM es la misma entre las categorías de Nº embriones (blastos). | Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes | ,001 | Rechace la hipótesis nula. |
| 3 La distribución de RFA es la misma entre las categorías de Nº embriones (blastos). | Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes | ,025 | Rechace la hipótesis nula. |

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

FIGURA 13: Tabla de contraste de hipótesis entre número de embriones con edad, AMH y RFA

Por otra parte, el porcentaje de gestación por punción es del 12,3%, no encontrando relación entre la misma, la edad, AHM o RFA. Mientras que la tasa de gestación por transferencia es del 28%, encontrando relación entre la misma y el valor de la AHM.

Resumen de contrastes de hipótesis

| Hipótesis nula | Prueba | Sig. | Decisión |
|---|---|------|-----------------------------|
| 1 La distribución de edad es la misma entre las categorías de Gestación por transfer. | Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes | ,148 | Conserve la hipótesis nula. |
| 2 La distribución de AHM es la misma entre las categorías de Gestación por transfer. | Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes | ,038 | Rechace la hipótesis nula. |
| 3 La distribución de RFA es la misma entre las categorías de Gestación por transfer. | Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes | ,149 | Conserve la hipótesis nula. |

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

FIGURA 14: Tabla de contraste de hipótesis entre gestación por transferencia con edad, AMH y RFA.

El segundo objetivo de nuestro estudio consiste en validar un punto de corte de AHM como herramienta predictiva de baja respuesta a la estimulación ovárica y de cancelación de ciclo.

Se construyen curvas ROC para buscar un punto de corte de AHM para predecir baja respuesta.

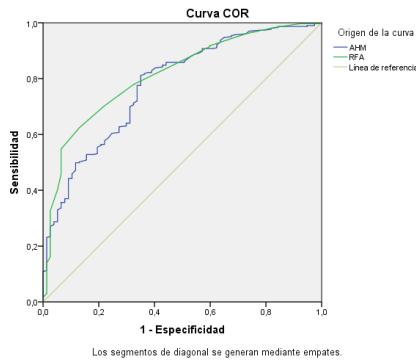


FIGURA 15: Curva COR para punto de corte de AMH y RFA.

Esta imagen muestra una Curva COR con AUC de 0,779 para la AHM y AUC de 0,814 para el RFA, ambos valores con buena capacidad predictiva de baja respuesta ovárica. En esta muestra el RFA es más preciso que la AHM para predecir baja respuesta ovárica.

Si elegimos como punto de corte de AHM para predecir la baja respuesta el valor de 0,21 ng/ml tendremos una alta especificidad (97,4%), pero una sensibilidad muy baja (22,1%). Por lo que detecta solo a una de cada cinco mujeres con baja respuesta. Sería un valor excelente para confirmar la baja respuesta, pero muy malo para descartarlo.

Cambiando el punto de corte de AHM a 0,53 ng/ml, encontramos un buen equilibrio entre sensibilidad y especificidad. Le podríamos considerar para nuestra población un punto de corte óptimo, puesto que tiene casi un 60% de sensibilidad y la especificidad del 83,8% sigue siendo alta. El VPN de 89,1% lo hace útil para descartar baja respuesta si el valor está por encima de 0,53 ng/ml.

| AMH<0,53 ng/ml | Baja respuesta | | 95% CI |
|------------------------------|----------------|---------|---------|
| | Presente | Ausente | |
| Positiva | 46 | 49 | 95 |
| Negativa | 31 | 254 | 285 |
| Total | 77 | 303 | 380 |
| Sensibilidad | 59,7% | 48,8% | a 70,7% |
| Especificidad | 83,8% | 79,7% | a 88,0% |
| Valor predictivo positivo | 48,4% | 38,4% | a 58,5% |
| Valor predictivo negativo | 89,1% | 85,5% | a 92,7% |
| Cociente de probabilidades + | 3,69 | 0,72 | a 1,38 |
| | | 2,70 | a 5,06 |
| Cociente de probabilidades - | 0,48 | 0,83 | a 1,20 |
| | | 0,36 | a 0,63 |

FIGURA 16: Tabla de evaluación diagnóstica para el punto de corte de AHM a 0,53 ng/ml

7. DISCUSIÓN

En este estudio, nuestro objetivo principal fue analizar la relación entre la edad de las pacientes y dos de los marcadores más utilizados para evaluar la reserva ovárica: el recuento de folículos antrales (RFA) y la hormona antimülleriana (AMH), así como explorar la utilidad de esta última como predictor de baja respuesta a la estimulación ovárica en mujeres mayores de 38 años.

En relación con el primer objetivo, encontramos una correlación positiva entre los valores de AMH, el RFA y la respuesta ovárica. Los actuales criterios de inclusión de tratamiento para FIV-ICSI en la cartera de servicios del SACYL en reproducción asistida, limitan la edad superior de la mujer a los 40 años. Este estrecho rango de edad hace que no encontremos correlación negativa entre la edad y los marcadores de reserva ovárica estudiados.

Nuestros resultados van en consonancia con lo descrito en la literatura científica. En una investigación prospectiva llevada a cabo por Ludmila Barbakadze et Al, se analizaron los perfiles hormonales y ecográficos de 112 mujeres con diagnóstico de infertilidad. Las participantes fueron clasificadas según su edad en tres grupos: menores de 35 años, entre 35 y 40 años, y mayores de 40 hasta 46 años. Durante los primeros días del ciclo menstrual (días 2 y 3), se midieron los niveles séricos de AMH y FSH, así como el recuento de folículos antrales (RFA). Los resultados mostraron una correlación negativa significativa entre la edad y los niveles de AMH ($r = -0,67$; $p < 0,0001$), así como con el AFC ($r = -0,55$; $p < 0,0001$), lo que confirma el impacto del envejecimiento sobre la reserva ovárica. (14)

En un estudio publicado en por E. Tsakos et Al. analizaron a 105 mujeres con el objetivo de comparar la capacidad predictiva de tres marcadores de reserva ovárica: la hormona antimülleriana (AMH), la hormona folículoestimulante (FSH) y el recuento de folículos antrales (RFA). El estudio se centró en evaluar como estos parámetros podían anticipar la cantidad de ovocitos maduros obtenidos y el número de embriones generados tras un ciclo de fecundación in vitro mediante ICSI, en pacientes tratadas con un protocolo antagonista de GnRH. Los resultados mostraron que todos los marcadores fueron útiles para predecir la respuesta ovárica, aunque el RFA presentó la asociación más fuerte tanto con el número de ovocitos como con la producción de embriones. El análisis estadístico adicional reveló que tanto el RFA como la AMH basal fueron buenos predictores del número de ovocitos obtenidos, mientras que el RFA fue el único marcador que mostró una correlación significativa con la cantidad de embriones formados. (15)

En la literatura encontramos otro artículo en este caso realizado por Sun et Al. (2022) en el que se incluyó a 521 mujeres infériles, y en el cual se evaluó la precisión de la AMH y otros índices combinados para predecir el número de ovocitos recuperados y embriones de buena calidad. Se

encontró que la AMH, especialmente cuando se combinaba con la edad (índice AMH/edad), tenía una alta precisión predictiva (AUC entre 0.982 y 0.988) en mujeres de edad avanzada (35-46 años). (16)

Los resultados obtenidos en el segundo objetivo, que era validar la AMH como predictor de baja respuesta a la estimulación ovárica, también coinciden completamente con los de otras investigaciones previas. En nuestro análisis, establecimos un punto de corte para AMH a 0,53 ng/ml, obtenemos una sensibilidad del 60% y una especificidad de > 80 %. Con una AMH > 0,53 ng/ml se predice con un 83% de probabilidad que la paciente no va a hacer una baja respuesta.

Esto sugiere que, aunque la AMH puede ser útil para identificar casos de baja respuesta, no es suficiente por sí sola como criterio clínico definitivo.

En 2023 Bosch et Al. realizan un estudio retrospectivo con 1.248 mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada, en el cual se encontró una fuerte correlación positiva entre los niveles de AMH y el número de ovocitos recuperados (Spearman's rho = 0,74, p < 0.001). El punto de corte óptimo de AMH para predecir una baja respuesta (0–3 ovocitos) fue de 0,89 ng/ml, con un área bajo la curva (AUC) de 0,85, lo que indica una alta precisión predictiva. (17)

En el artículo “¿Cuál es el punto de corte más significativo de hormona antimülleriana como predictor de la respuesta ovárica, tasa de embarazo y nacido vivo?”, en el que se escrutaron puntos de corte más altos, se obtuvo una significación con valores de AMH mayores de 1,25 ng/ml. Se coincide así con los criterios de POSEIDON y se concluye que valores de AMH mayores de este punto de corte pueden predecir con mayor probabilidad tener más embriones para transferir (18).

En Relación con el sistema POSEIDON (10), nuestras pacientes se encuadran en el Grupo 4, caracterizado por: edad: ≥35 años; AMH baja: <1.2 ng/ml (proponiendo nuestro estudio un valor <0.53 ng/ml); y respuesta previa: ≤3 ovocitos o cancelación del ciclo.

Esto refuerza la utilidad de que el punto de corte propuesto en nuestro estudio para identificar a pacientes con baja reserva ovárica y respuesta esperada subóptima permite una planificación terapéutica más individualizada.

También conviene destacar que la variabilidad observada entre los distintos estudios publicados puede explicarse no solo por las diferencias en los puntos de corte utilizados para la AMH, sino por múltiples factores adicionales, como las características de las poblaciones analizadas o los protocolos de estimulación empleados. Por ejemplo, mientras que este trabajo se centra en predecir

la baja respuesta en mujeres de 38 años o más, otros estudios incluyen perfiles diferentes, como mujeres de distintos grupos de edad, lo que contribuye a la disparidad de resultados.

En conjunto, los hallazgos obtenidos respaldan el uso de la AMH como un indicador útil para anticipar la respuesta ovárica a la estimulación. Sin embargo, su utilidad para predecir con precisión la consecución de una gestación clínica sigue siendo discutida en la literatura. Aunque forma parte del protocolo habitual en muchas unidades, su interpretación como único marcador debe hacerse con prudencia. Lo más recomendable es combinarla con otras herramientas, como el RFA, y tener en cuenta variables clínicas individuales, con el fin de adaptar el tratamiento a cada paciente y maximizar así las posibilidades de éxito.

8. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio han permitido confirmar la relación entre el recuento de folículos antrales (RFA) los niveles séricos de hormona antimülleriana (AMH) y la respuesta ovárica en nuestro grupo de pacientes.

Debido al estrecho rango de edad de nuestro grupo, no encontramos correlación negativa entre la edad y los marcadores de reserva ovárica estudiados.

Estas asociaciones refuerzan la utilidad de la AMH y el RFA como marcadores fiables de reserva ovárica en mujeres mayores de 38 años, un grupo especialmente vulnerable a una baja respuesta en los tratamientos de reproducción asistida.

En relación con el segundo objetivo, nuestro estudio demuestra que la AMH sérica es un buen predictor de respuesta ovárica y nos ha permitido calcular un punto de corte adaptado a nuestra población con una sensibilidad y especificidad aceptables para predecir una baja respuesta.

Finalmente, cabe destacar que la medición de AMH y RFA forman parte del protocolo clínico habitual en nuestra unidad, constituyendo una herramienta esencial para la individualización del tratamiento en base a la respuesta ovárica que esperamos. Su aplicación práctica permite no solo optimizar la estrategia terapéutica, sino también ofrecer a las pacientes una información más precisa sobre su pronóstico reproductivo, así como de las posibilidades de cancelación de ciclo, de tasa de gestación clínica y de complicaciones derivadas de la estimulación ovárica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertil Steril* [Internet]. 2006;86(5 Suppl 1):S248-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.024>
2. Bruna Catalán I, Sánchez de Rivera Colino MD, Collado Ramos Ó. Estudio inicial de reproducción: pareja con disfunción reproductiva. Madrid: Sociedad Española de Fertilidad; 2021. ISBN: 978-84-09-40338-7
3. Sociedad Española de Fertilidad. Registro Nacional de Actividad 2022 - Registro SEF. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2022 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Fertilidad; 2022
4. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* [Internet]. 2009;30(5):465–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0006>
5. Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LFJMM, Te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* [Internet]. 2005;83(2):291–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.011>
6. di Clemente N, Racine C, Pierre A, Taieb J. Anti-Müllerian hormone in female reproduction. *Endocr Rev* [Internet]. 2021;42(6):753–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnab012>
7. Peluso C, Fonseca FLA, Rodart IF, Cavalcanti V, Gastaldo G, Christofolini DM, et al. AMH: An ovarian reserve biomarker in assisted reproduction. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2014;437:175–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.029>
8. Van Houten ELAF, Themmen APN, Visser JA. Anti-Müllerian hormone (AMH): Regulator and marker of ovarian function. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2010;71(3):191–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2010.02.016>
9. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* [Internet]. 2011;26(7):1616–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der092>
10. Humaidan P, Alaviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome [versión 1; referees: 2 approved, 1 approved with reservations].
11. Cedars MI. Evaluation of female fertility-AMH and ovarian reserve testing. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022;107(6):1510–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac039>

12. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE-A-2018-16673.
13. Reig, A., Garcia-Velasco, J. A., & Seli, E. (2023). Bologna vs. POSEIDON criteria as predictors of the likelihood of obtaining at least one euploid embryo in poor ovarian response: an analysis of 6,889 cycles. *Fertility and Sterility*, 120(3 Pt 2), 605–614. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.05.007
14. Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, Tsagareishvili G. The correlations of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count in different age groups of infertile women. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 2015;8(4):393–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2015.4179>
15. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. 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. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014;290(6):1249–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3332-3>
16. Sun T-C, Chen X, Shi C, Tian L, Zhou S-J. The predictive levels of serum anti-Müllerian hormone and the combined index of the number of retrieved oocytes and good-quality embryos in advanced-age infertile women. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2022;2022:4224417. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/4224417>
17. Bosch E, Labarta E, Zuzuarregui J, Iliodromiti S, Nelson SM. Prediction of ovarian response using the automated Elecsys anti-Müllerian hormone assay in gonadotrophin-releasing hormone antagonist cycles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2023;46(2):295–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.10.012>
18. Guajardo-Flores JP, Salazar-López Ortiz C, Castro-López JL, Téllez-Velasco S, Bahena-Espinoza N. ¿Cuál es el punto de corte más significativo de hormona antimülleriana como predictor de la respuesta ovárica, tasa de embarazo y nacido vivo? *Ginecol Obstet Mex*. 2019 junio;87(6):347-355. <https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2564>

UTILIDAD DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA EN LA PREDICCIÓN DE BAJA RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN MUJERES DE MÁS DE 38 AÑOS

AUTOR: Antonio de la Torre Hidalgo
TUTORA: Ana Belén Casas Marcos



UNIDAD DE REPRODUCCIÓN
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

INTRODUCCIÓN

Los cambios socioeconómicos que se vienen produciendo en las últimas décadas han provocado un aumento progresivo en la edad a la que las mujeres tienen su primer embarazo. El retraso de la maternidad conlleva importantes desafíos biológicos ya que la fertilidad femenina disminuye con la edad, aumentando así la demanda de técnicas de reproducción asistida (TRA) como la fecundación in vitro (FIV).

La reserva ovárica es un factor clave en el éxito de los tratamientos de reproducción asistida, especialmente en mujeres mayores de 38 años. Dentro de los biomarcadores usados en la clínica habitual, la hormona antimülleriana (AMH) se ha establecido como uno de los más fiables para evaluar la cantidad y calidad de la reserva ovárica. Esta hormona es útil para predecir la respuesta a la estimulación ovárica controlada (EOC) en tratamientos de fecundación in vitro (FIV), permitiendo adaptar los protocolos.

Este estudio busca analizar la relación entre los niveles de AMH y la respuesta ovárica en este grupo de mujeres, contribuyendo a la medicina reproductiva personalizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

| Tipo de estudio | Población | Variables analizadas |
|---|--|--|
| Estudio analítico, observacional y retrospectivo (1 de enero de 2023 - 31 de diciembre de 2024) | Mujeres ≥38 años tratadas con estimulación ovárica controlada (EOC) para someterse a ciclo de fecundación in vitro (FIV) | <ul style="list-style-type: none">• Edad• Hormona antimülleriana (AMH, ng/mL)• Recuento de folículos antrales (RFA)• N° de ovocitos |

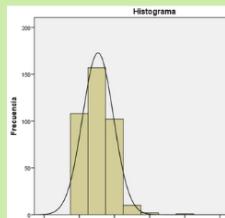
OBJETIVOS

- Evaluar la relación entre niveles de AMH y respuesta ovárica en mujeres >38 años sometidas a EOC para FIV.
- Específicos:
 - Relación entre edad, RFA, AMH y respuesta ovárica.
 - Validar punto de corte de AMH en esta población para predecir una baja respuesta.

RESULTADOS

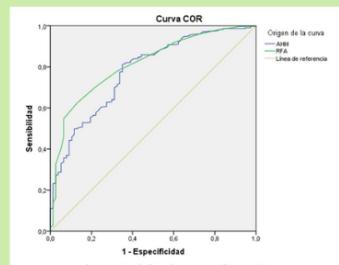
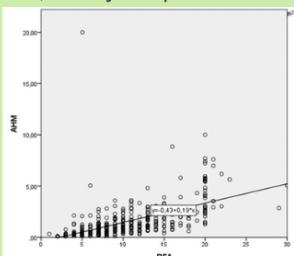
380 pacientes sometidas a estimulación ovárica para un ciclo FIV entre enero de 2023 y diciembre de 2024.

| Variable | Mediana | IQR (P25-P75) |
|---|---------|---------------|
| Edad (años) | 39 | 38 – 40 |
| Hormona antimülleriana (ng/mL) | 1,05 | 0,53 – 2,01 |
| Recuento de folículos antrales (RFA) | 10 | 7 – 14 |
| Nº de folículos ≥16 mm el día de la descarga ovulatoria | 5 | 3 – 9 |
| Nº total de ovocitos recuperados | 5 | 3 – 9 |
| Nº de ovocitos MII | 4 | 3 – 7 |



- Se encuentra una correlación positiva entre la AMH y el RFA.
- Se encuentra correlación positiva entre la AMH, el RFA y la respuesta ovárica.

- Para un punto de corte de la AMH 0,53 ng/ml obtenemos una sensibilidad del 60% y una especificidad de > 80 %.



CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos en este estudio permiten confirmar la relación entre el recuento de folículos antrales (RFA), la Hormona Antimülleriana (AMH) y la respuesta ovárica.
- Debido al estrecho rango de edad de nuestro grupo, no encontramos correlación negativa entre la edad y los marcadores de reserva ovárica estudiados.
- Se refuerza la utilidad de la AMH y el RFA como marcadores fiables de reserva ovárica en mujeres mayores de 38 años, un grupo especialmente vulnerable a una baja respuesta en los tratamientos de reproducción asistida.
- Encontramos que el punto de corte de AHM de 0,53 ng/ml adaptado a nuestra población tiene una sensibilidad y especificidad aceptables para predecir una baja respuesta.
- Cabe destacar que la medición de la AMH y el RFA forman parte del protocolo clínico habitual en nuestra unidad, constituyendo una herramienta esencial para la individualización del tratamiento, optimizar la estrategia terapéutica y ofrecer a las pacientes una información más precisa sobre su pronóstico reproductivo, las posibilidades de cancelación del ciclo, la tasa de gestación clínica y las posibles complicaciones derivadas de la estimulación ovárica.