
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Valor pronóstico de AMH junto con la edad en Inseminación Artificial

Egilea /Autor:

Maria Isusi Eizmendi

Zuzendaria / Director/a:

M^a Begoña Prieto Molano

© 2020, Maria Isusi Eizmendi

ÍNDICE

1. Introducción:	
1.1 Actualidad de la Infertilidad.....	1
1.2 Ciclo ovárico natural.....	1
1.3 Inseminación Artificial.....	3
1.4 Utilidad de la Hormona Anti-Mülleriana (AMH).....	5
2. Material y métodos	
2.1 Diseño del estudio.....	6
2.2 Selección de sujetos.....	7
2.3 Procedimiento de la Inseminación Artificial.....	8
2.4 Análisis de AMH.....	9
2.5 Análisis Estadístico.....	10
3. Objetivos.....	10
4. Resultados.....	11
5. Discusión.....	18
6. Conclusión.....	21
7. Agradecimientos.....	22
8. Bibliografía.....	23

1. INTRODUCCIÓN

Según la OMS la definición de esterilidad es la incapacidad de concebir tras 2 años de relaciones sexuales. No obstante, se trata de un periodo variable; La SEF (Sociedad Española de Fertilidad) considera esterilidad tras haber transcurrido 12 meses sin la consecución de la gestación.

Actualmente, la prevalencia de la esterilidad en países desarrollados oscila entre el 10-15% de su población¹.

En España las recomendaciones actuales son, de iniciar Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) tras 1 año de relaciones no protegidas. La SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) reconoce diversas técnicas: Inducción de la ovulación, Inseminación Artificial (IA), Fecundación in vitro (FIV), Ovodonación y Embrioadopción.

En el estudio actual nos centraremos en la inseminación artificial al ser una técnica poco invasiva, básica y accesible económicamente.

1.2 CICLO OVÁRICO NATURAL

Para alcanzar un mayor entendimiento de lo que ocurre hormonalmente en un ciclo ovárico en la inseminación artificial, se requieren unos conocimientos básicos de lo que acontece en el ciclo ovárico natural. Por tanto, consideramos importante dedicar un apartado a la aclaración de tal cuestión.

Durante la pubertad, comienzan los ciclos menstruales; ciclo regular en respuesta a la interacción de una serie de hormonas producidas por el hipotálamo, hipófisis y a nivel ovárico. La menstruación supone el inicio de cada ciclo ovárico, coincidiendo prácticamente con el final de la fase lútea del ciclo anterior, ya que es en ese momento cuando tiene lugar la caída de estrógenos y progesterona². Esta caída de estrógenos estimula la liberación de FSH, responsable de seleccionar la cohorte folicular del nuevo ciclo. Por consiguiente, comienza el desarrollo folicular, con el progresivo crecimiento de unos pocos folículos primordiales cuyas células de la granulosa comenzarán a producir bajos niveles de estradiol. Esta primera fase se denomina fase folicular².

A medida que estos folículos van aumentando de tamaño, se incrementará en el mismo grado la producción de estradiol. Esta elevación de estradiol va a desencadenar un pico de LH (Hormona Luteinizante), la cual será la verdadera responsable de la ovulación. Al mismo tiempo, se estará produciendo un pico de FSH (Hormona Folículo Estimulante), pero de forma menos intensa². La ovulación se produce aproximadamente de 10 a 12 horas tras el pico de LH y casi 36 horas

después del inicio del incremento de estradiol, coincidiendo con la mitad del ciclo; día 14 de un ciclo de 28 días. Durante la fase de ovulación, el folículo crece aceleradamente y se produce la rotura folicular con la salida del ovocito que ha contemplado la primera división meiótica. La segunda se produciría en caso de que se llevara a cabo la fecundación.²

Tras finalizar la ovulación, comenzaría la fase lútea; donde la FSH y LH retornan a sus niveles basales. Por otro lado, el estradiol que había alcanzado su concentración máxima durante la ovulación va descendiendo levemente con el comienzo de la fase lútea, para luego aumentar de nuevo. Finalmente, estos niveles de estradiol descenderán progresivamente hasta alcanzar sus niveles basales. Las células restantes en el folículo se transforman en células luteínicas, formando así, el cuerpo lúteo; se trata de un órgano endocrino transitorio que predominantemente secreta progesterona, y su función primordial es preparar al endometrio para la implantación del ovocito fecundado³.

En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo se mantiene tan solo 14 días, puesto que necesitaría el estímulo de β -hCG producido en caso de embarazo. En este caso, el cuerpo lúteo sufriría luteolisis por la influencia del estradiol, pasando a formar el cuerpo albicans.³

Como la progesterona es liberada por el cuerpo lúteo, esta hormona se mantiene a niveles basales hasta acontecida la ovulación, en contraposición con el resto de hormonas. La progesterona comienza a aumentar al inicio de la fase lútea, sintetizada por las células luteínicas previamente mencionadas³.

Los estrógenos y las progesteronas son los responsables de las transformaciones cíclicas que tienen lugar en el endometrio y en el moco cervical, a modo de preparación para la implantación del óvulo fecundado. En caso de que no tener lugar la fecundación, los niveles de ambas hormonas decaen y con ello el endometrio pierde su trofismo, dando paso a la menstruación, con el que comienza un nuevo ciclo³.

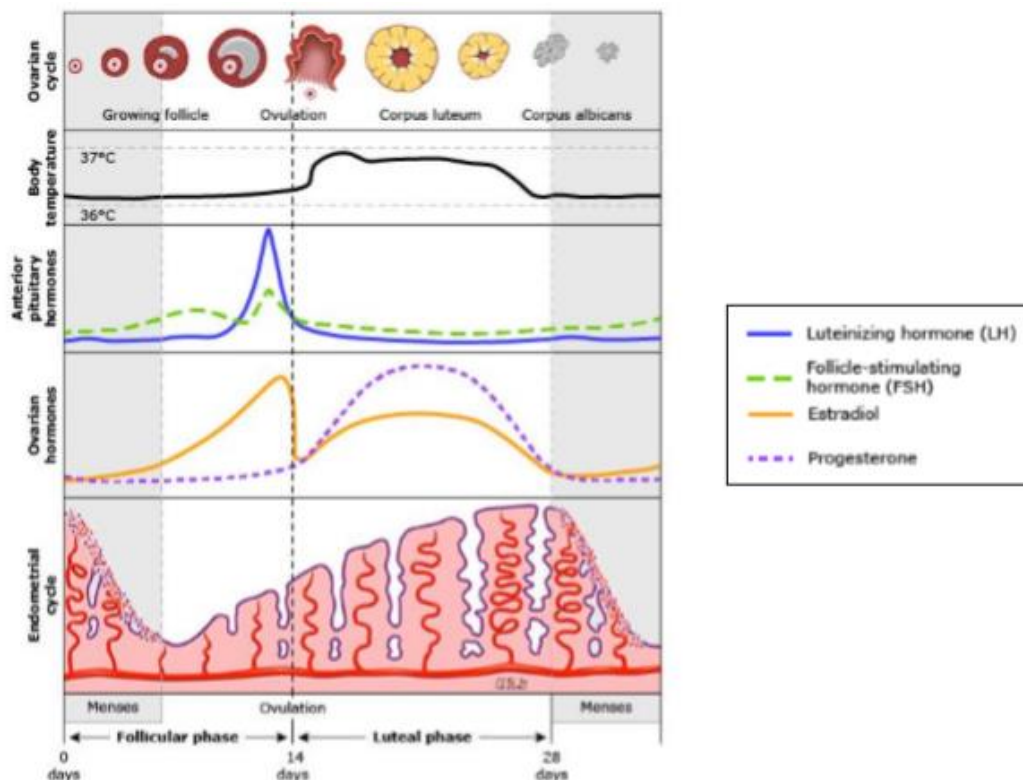


Figura 1. Ciclo ovárico. Imagen obtenida de: Corrine K Welt. *Physiology of the normal menstrual cycle*. Uptodate, marzo 2018².

1.3 INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

La inseminación artificial es una técnica de reproducción asistida que implica un procedimiento intrauterino que no requiere una infraestructura compleja, es además relativamente simple y poco invasiva. Y puede llegar a alcanzar una tasa de embarazo acumulada de entre 25-50% según los autores, es decir, siguiendo el paso de técnicas más complejas como la Fecundación in vitro (FIV).⁴

Este proceso consta básicamente de tres pasos: En primer lugar, se estimula hormonalmente a la mujer. En segundo lugar, se procesa el semen obtenido tras una eyaculación, capacitándolo en el laboratorio; y por último, se realiza la inseminación (colocando una cantidad suficiente de espermatozoide móvil en la cavidad uterina), coincidiendo con el momento de la ovulación. La finalidad de todo este procedimiento es maximizar el potencial de los espermatozoides para fecundar el ovulo.

De todos los procedimientos existentes en reproducción humana, este es el que más se asemeja al proceso fisiológico de la fecundación. Según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la inseminación artificial presenta una tasa de embarazo acumulada

en torno al 25-50% (según el último informe registrado en 2017). Sin embargo, la tasa de embarazo por cada ciclo se sitúa en torno a un 13%⁶.

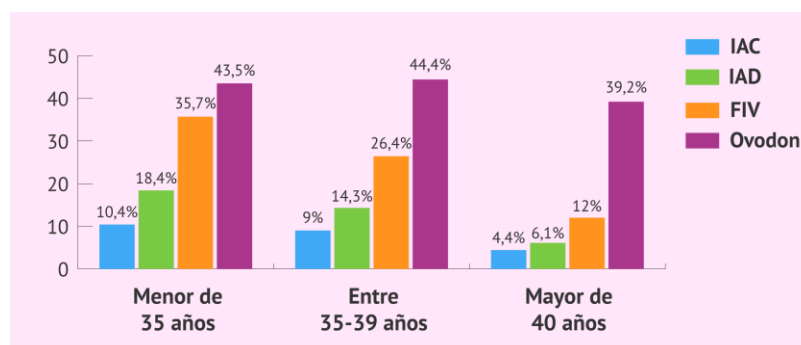


Figura 2. Tasas de éxito generales de la SEF. Imagen obtenida de: Forgiarini A., Recuerda Tomas P., Reus R. Reproducción asistida ORG. Publicado 22/08/2018 [Actualizado 03/02/2020]. <https://www.reproduccionasistida.org/inseminacion-artificial-ia/> ⁵

A continuación, como mencionamos anteriormente, la IA consta de diferentes pasos que explicaremos más detalladamente a continuación. El primer paso es la estimulación ovárica, la cual mediante la administración de (dosis bajas) hormonas gonadotropinas pretende estimular la producción ovárica, aumentando el número de óvulos maduros con el fin de incrementar la posibilidad de embarazo. Durante este proceso, es primordial un control estricto y periódico, tanto analítico como ecográfico (vía vaginal) para evaluar el desarrollo folicular obtenido; y en caso de existir complicaciones tales como hiperestimulación ovárica, gestación múltiple, embarazo extrauterino, incluso aborto, detectarlas. Estos riesgos pueden acontecer a pesar de realizar un control cauteloso del tratamiento, por ejemplo, la gestación múltiple supone el 18-20% de las gestaciones⁴. Por tanto antes de iniciar el proceso, debe firmarse un consentimiento informado asumiendo los resultados y posibles complicaciones.

A continuación, se produce la inducción de la ovulación. Cuando en un control se observa que uno o dos folículos presentan el desarrollo óptimo (18 mm de diámetro), se induce la maduración y la luteinización mediante la administración de una hormona gonadotropina coriónica humana recombinante (Ovitrelle®), 38 horas antes de la inseminación⁴.

Posteriormente, tras capacitar la muestra de semen, se procede a la inseminación; depositando una pequeña muestra de semen (alrededor de 0.5ml normalmente) en la cavidad uterina femenina mediante una cánula vía vaginal.

Una vez llevada a cabo la inseminación se iniciará la última fase: apoyo de la fase lútea, en la cual se inicia la toma vaginal de progesterona con el fin de facilitar la implantación del embrión en el endometrio, y por tanto, la consecución del embarazo.

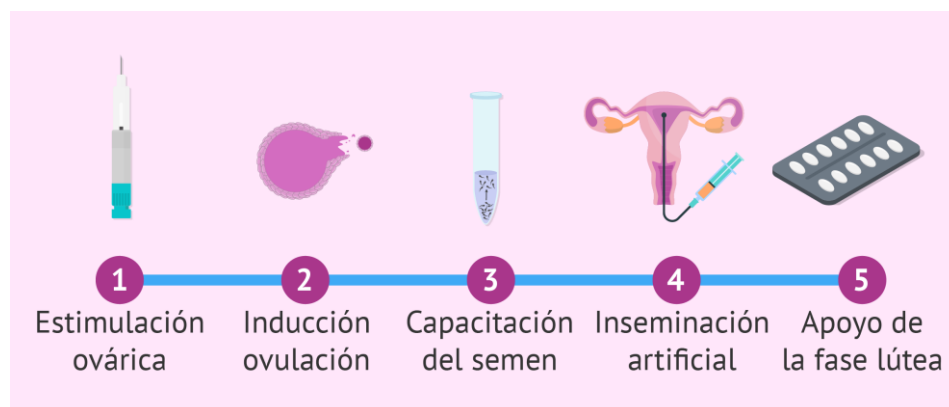


Figura 3. Inseminación Artificial (IA). Imagen obtenida de: Forgiarini A., Recuerda Tomas P., Reus R. Reproducción asistida ORG. Publicado 22/08/2018 [Actualizado 03/02/2020]. <https://www.reproduccionasistida.org/inseminacion-artificial-ia/>⁵

1.4 UTILIDAD DE LA HORMONA ANTI-MÜLLERIANA (AMH) Y LA EDAD MATERNA

Las técnicas de reproducción no siempre resultan efectivas, de modo que existen diferentes factores que condicionan su pronóstico.

Entre dichos factores destaca la edad materna, puesto que el éxito reproductivo se encuentra fuertemente relacionado con esta, ya que la capacidad para producir ovocitos viables va disminuyendo con el tiempo⁴. Según los datos publicados por la SEF, la tasa de gestación en mujeres menores de 40 años oscila el 14.9% gestación por ciclo, mientras que en mujeres mayores ≥ 40 años esta tasa disminuye a un 11.5% por ciclo⁴.

Normalmente el primer signo de envejecimiento o inicio de la transición hacia la menopausia es la reducción de la duración de los ciclos menstruales debida a un incremento progresivo de la FSH, dando lugar a un desarrollo folicular precoz sin permitir que los folículos antrales consigan desarrollarse adecuadamente⁴. Asimismo, a pesar de que el número de folículos primordiales y antrales es aparentemente constante en cada ciclo menstrual¹¹, se conoce que el ovario posee un número limitado de folículos primordiales que van disminuyendo con la edad, y que su depleción se corresponde con la menopausia⁹.

Numerosos estudios buscan predecir la edad de inicio de la menopausia, esto supondría una prevención individualizada de la infertilidad ligada a la edad de esa mujer⁷. Se ha demostrado que el número de folículos antrales en el ovario está relacionado proporcionalmente al tamaño de la reserva ovárica de la que fueron reclutados. De modo que un marcador que refleje el número de folículos antrales sería útil para predecir la senescencia ovárica⁷. A día de hoy, el mejor marcador

hormonal de la actividad ovárica es la Hormona Anti-Mülleriana (AMH). Niveles bajos de AMH indicarían reserva ovárica disminuida y tiempo reducido para alcanzar la menopausia⁷.

La AMH es una glicoproteína perteneciente a la familia de factor de crecimiento transformador – beta (TGF- β), la cual fue descrita por primera vez en 1947 por Jost⁹. En el desarrollo del feto masculino induce la regresión de los conductos müllerianos. Por el contrario, en el desarrollo femenino se encuentra únicamente producida por células de la granulosa de folículos preantrales y antrales. De tal modo que sirve como marcador del total de folículos antrales de reserva, y por tanto una medida de la respuesta ovárica en técnicas de reproducción¹⁰. Además, estudios verifican el valor pronóstico de la AMH en Inseminación artificial, siendo mayor la tasa de embarazo en pacientes con niveles mayores de esta hormona¹⁰.

Por más de una década, los expertos han utilizado los niveles de AMH como evaluación clínica de la infertilidad, puesto que estos niveles se relacionan con la reserva ovárica presente⁸, tal y como se ha indicado anteriormente. Se ha utilizado el valor de la AMH para el manejo de la medicación (con gonadotropinas) que estimula al ovario, como marcador de la dosis de inicio que la paciente necesita, para la obtención del número óptimo de ovocitos.

De todo ello radica la importancia de realizar una medición de AMH previa al comienzo de tratamiento con técnicas de reproducción, además de tener presente la edad de la paciente, puesto que ambos suponen dos factores predictivos en este tipo de procedimientos. Ya que, en mujeres con niveles bajos de AMH se anticipa una respuesta pobre, y expertos plantean la posibilidad de priorizar aquellas pacientes con una mayor esperanza de éxito¹². Por ello, hemos diseñado este estudio con el objetivo de evaluar el valor pronóstico en la inseminación de los niveles de AMH asociándolo con la edad de la mujer.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un análisis retrospectivo unicéntrico de pacientes infértiles atendidos en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario de Cruces entre junio de 2016 a diciembre de 2019 para control de estimulación ovárica e Inseminación artificial.

Aquellas pacientes incluidas en este estudio no invasivo fueron sometidas a exploraciones clínicas y procedimientos rutinarios; pudiendo alcanzar un máximo de 5 ciclos de IA.

Todos los procedimientos de inseminación fueron llevados a cabo en las consultas de Reproducción del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HU Cruces; cumplimentando previamente el consentimiento informado para la realización de técnicas de reproducción asistida.

Con el fin de revisar la literatura publicada en relación con este estudio, se utilizaron las siguientes bases de datos: Uptodate, Pubmed, Medline, Research gate, entre otras. Para su búsqueda se emplearon las siguientes palabras claves: “Anti-mullerian Hormone (AMH)”, “Female fertility”, “Intrauterine insemination”, “AMH predictor”, “age”, “menopause”.

2.2 SELECCIÓN DE SUJETOS

En este estudio participaron un total de 594 pacientes, que realizaron 1562 ciclos de inseminación. Aquellas mujeres incluidas en el estudio tenían menos de 40 años; todas ellas provenientes de las listas de espera de IAC/IAD de la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario de Cruces.

Previo al comienzo de la inseminación, se realizó un estudio a todas las pacientes que optan a este que consiste en; una exploración ginecológica completa junto con ecografía transvaginal, confirmar la permeabilidad tubárica, determinaciones hormonales (en el 3° día y 21° día del ciclo), seminograma y recuperación de espermatozoides móviles (REM), y por último, serología de ambos cónyuges (RPR, VIH, Hepatitis B y C).

Los criterios de inclusión en las listas de espera de inseminación, para la Inseminación artificial Conyugal (IAC) son los siguientes:

- Factor masculino leve o moderado: Disminución del número o de la movilidad de los espermatozoides, y/o anomalías de los mismos.
- Anovulación o disfunción ovárica
- Endometriosis Grado I/II
- Esterilidad idiopática
- Factor cervical inhóspito
- Disfunción coital o eyaculatoria
- Incapacidad o dificultad de penetración de los espermatozoides en la cavidad uterina
- Serologías positivas para VIH o VHC

Por el contrario, para la Inseminación artificial de donante (IAD):

- Pacientes con azoospermia
- Patología hereditaria en el varón no susceptible de diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

- Esterilidad por factor masculino: imposibilidad o fracaso de ICSI. *Se valora toda la información disponible y se deduce que la causa probable de fallo de ICSI es masculina*
- Varón positivo en VIH
- Mujer sin pareja masculina (tanto la mujer soltera, separada o con pareja homosexual) con deseo reproductivo.

Tal como indica la ley de reproducción, la elección del donante debe ser anónima, y es el equipo médico tras comprobar las características físicas de la pareja quien lo selecciona).

Por otro lado, los criterios de exclusión para este estudio consistirían en los siguientes puntos:

- Mujeres mayores de 40 años
- IMC mayor de 37 (puesto que un IMC mayor se asocia a un peor pronóstico)
- Niveles de estradiol plasmático > 1500 pg/ ml
- Niveles de progesterona > 1,6 ng/ml
- Más de 3 folículos por ciclo de inseminación

2.3 PROCEDIMIENTO DE LA INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

El protocolo establecido en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario de Cruces consiste en:

1. Estimulación ovárica:

En el segundo día de la menstruación las pacientes debían iniciar el tratamiento vía subcutánea con gonadotropinas durante un periodo variable entre 8 -16 días. El objetivo de la administración de estos fármacos es aumentar el número de ovocitos, mediante una estimulación ovárica controlada. **(Figura 3)**

Después de 7 días tras la administración de esta primera dosis de gonadotropinas, se realiza un control del desarrollo folicular mediante ecografía vaginal y analítica de los niveles plasmáticos de estradiol.

En determinadas situaciones como ovulación prematura, no respuesta a la medicación o por el contrario una excesiva respuesta, se suspendió el ciclo de estimulación. En este último caso de hiperrespuesta, se plantearon posibles alternativas a la cancelación (Punción reductora de folículos o incluso en ocasiones transformación a Fecundación in Vitro).

2. Inducción de la ovulación

Una vez se alcanza la situación ovárica ideal: presencia de 1-2 folículos mayores de 18mm de diámetro, junto con niveles de estradiol en plasma

menores de 1500 pg/ml y progesterona menos a 1'6. En este momento, se administraban (vía subcutánea) una hormona gonadotropina coriónica humana recombinante denominada Ovitrelle® a una dosis de 250 mg, con el fin de desencadenar la maduración del ovocito, 38 horas antes de la inseminación. **(Figura 3)**

3. Capacitación del semen

El mismo día de la inseminación se procedió a la recogida de la muestra de semen en el Laboratorio de Andrología. Para una mejor calidad de dicho semen, se recomendó un periodo de abstinencia sexual de entre 2 a 4 días previos a la entrega de la muestra.

El procedimiento de capacitación que se utilizó en todas las muestras de semen de los pacientes fue Gradiente de Densidades. En ella, se emplea un tubo que contiene dos gradientes de diferentes densidades. La técnica consiste en hacer pasar a los espermatozoides a través de estos gradientes, que actúan como barrera impidiendo el paso de los espermatozoides menos densos, que constituyen los de peor movilidad, y otros tipos celulares. Se trata de un intento de imitar las diferentes las diferentes fases que hubieran pasado los espermatozoides de forma natural por el tracto reproductor femenino.

4. Inseminación artificial

Consiste en la introducción de la muestra seminal capacitada en el interior del útero a través de una cánula. **(Figura 3)**

5. Apoyo fase lútea

A todas las pacientes se les indicó la administración vía vaginal de progesterona natural 200mgr cada 12 horas durante 14 días con el fin de favorecer la implantación del embrión.

Transcurridos 15 días, se realizaban un test de embarazo en la primera orina del día con el fin de confirmar o descartar la gestación.

En caso de resultado positivo, debían de contactar con la Unidad de Reproducción Asistida, para establecer una cita para realizar un diagnóstico de confirmación ecográfico.

2.4 ANÁLISIS DE AMH

En el laboratorio del HU de Cruces, las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción en tubos con gel de separación. Se dejaban coagular a temperatura ambiente durante 30 min. Y se centrifugaban a 3000 rpm durante 10 min para obtener el suero. Todas las muestras se procesaban diariamente.

La cuantificación de hormona anti-Mulleriana (AMH) se realizó el analizador Elecsys® Cobas e 601 con reactivos AMH Plus (Roche Diagnostic) por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. La sensibilidad funcional fue $<0,030$ ng/mL (0,21 pmol/L). Los coeficientes de variación (CV) fueron 3,03% a 5,06 ng/mL (39,9 pml/L) y 3,86 % a 1,08 ng/mL (7,71 pmol/L). El rango del ensayo fue de 0,21 - 23 ng/mL (0,030 - 164 pmol/L).

2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el fin de analizar los resultados, se estudió en primer lugar a nivel basal con un total de muestra de 356 pacientes, incluyendo únicamente aquellas pacientes sin IAC repetidas; y 238 correspondientes a IAD de 1° ciclo. Posteriormente, se utilizaron modelos lineales con el fin de incluir toda la muestra (n=594).

Las variables categóricas se expresaron como porcentaje y se calcularon las diferencias mediante la prueba de Ji-cuadrado.

Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar) si la variable sigue una distribución normal o mediana (rango intercuartil) en caso contrario.

Para comparar las diferencias entre grupo en caso de seguir una distribución normal se utilizó la prueba T de Student para dos grupos y ANOVA para más de dos y el test U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en caso contrario.

Se usaron modelos lineales mixtos generalizados para tener en cuenta las medidas repetidas (*para aquellas pacientes que realizan varias inseminaciones consecutivas: 2°, 3° o 4° ciclo*).

Todos los análisis fueron realizados con el software estadístico R (versión 3.6.2). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio era evaluar las tasas de embarazo obtenidas según los niveles de AMH asociados con la edad de la mujer, en pacientes sometidas a Inseminación Artificial, para estudiar y considerar si existe algún nivel de AMH que asociado a la edad, donde la inseminación no resulte eficaz para resolver el problema de esterilidad.

Los objetivos secundarios fueron: conocer si alguna etiología asociada a los niveles de AMH resulta menos exitosa; conocer la evolución de las gestaciones en aquellas

pacientes con AMH más bajas asociadas a un peor pronóstico; y conocer las dosis empleadas según la edad y nivel de AMH.

4. RESULTADOS

Este estudio fue realizado con un total de 594 pacientes que se sometieron a 1562 ciclos. De las cuales 927 ciclos fueron de IAC (suponiendo un 59,35%), mientras que las 635 restantes fueron IAD (40,65%).

Durante la realización del estudio se realizaron un máximo de 5 ciclos de inseminación artificial. Del total de los ciclos, el 38% correspondió al 1º ciclo, el 26,13% el 2º ciclo, el 18% el 3º ciclo, el 11,46% el 4º ciclo y el 6,08% el 5º ciclo; estos porcentajes incluyen tanto la técnica de IAC como la de IAD. En los siguientes gráficos se divide a los pacientes según el número de ciclo correspondiente entre IAC e IAD.

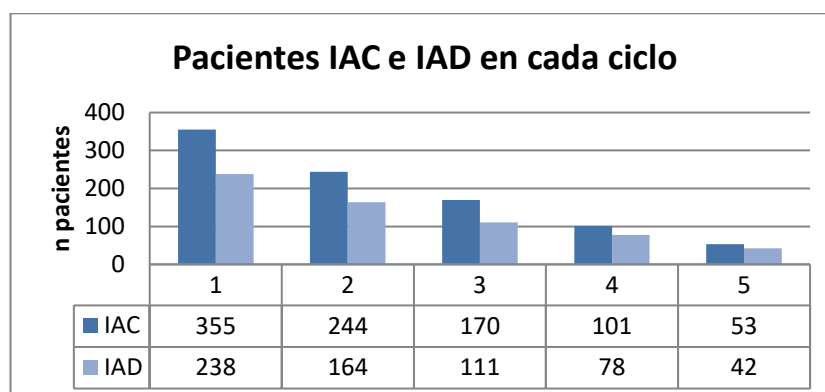


Figura 4. Representación de pacientes de ambas técnicas reproductivas en cada ciclo de inseminación.

Tras la realización de todos estos ciclos, se obtuvo un total de 357 embarazos positivos. Analizando por técnica empleada la tasa de embarazo en IAC fue de 19,52%, mientras que la tasa de IAD asciende a 27,71%.

En cuanto a la evolución de los embarazos, el 56,58% fue embarazo único (n=202), el 10,92% correspondía a embarazo gemelar, y el 0,28% a embarazos triples. Por otro lado, el 10,64% supusieron abortos de diferente etiología (aborto espontáneo, bioquímico o bien, embarazo ectópico).

En cuanto a la etiología de la infertilidad, se estudiaron los diferentes factores que pueden acarrearla durante la IAC. La mayor causa de infertilidad fue de etiología desconocida (40,84%), el Síndrome de ovario poliquístico (SOP) 16,83%, el factor masculino supuso un 10,89%, la baja reserva ovárica 9,40%, miomas 3,21%, endometriosis 2,72% y debido a cirugía previa 1,23%.

Por otro lado, en la técnica correspondiente a donante (IAD); en su mayoría se trataron de pacientes sin pareja 79,36% y el 20,64% restante con azoospermia.

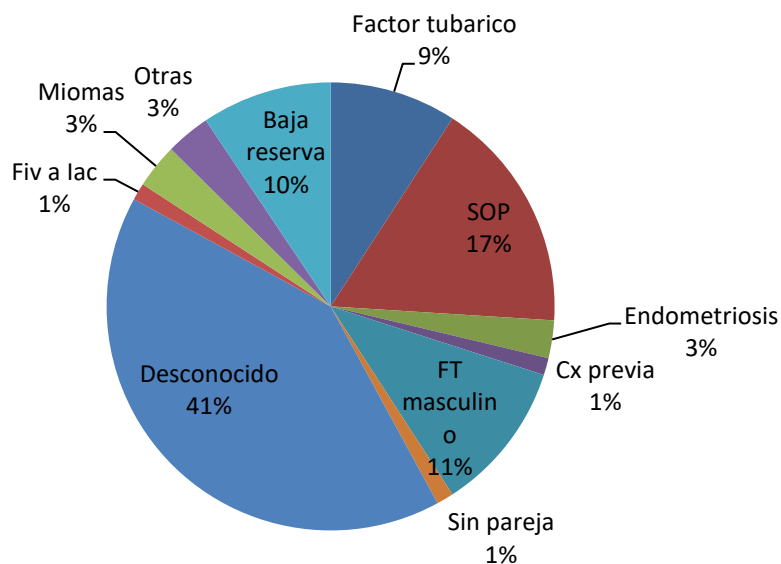


Figura 5. Gráfico referente a las diferentes etiologías de infertilidad en IAC (en aquellas pacientes que realizaron únicamente el 1º ciclo de inseminación).

Para el análisis descriptivo, se usaron únicamente los 1º ciclos de inseminación, con un total de 369 pacientes para IAC y 237 pacientes para IAD. En referencia a la técnica de IAC, al comparar los grupos gestación positiva frente a gestación negativa para las siguientes variables.

Con respecto a la edad materna, no hubo diferencias significativas entre las mujeres que se embarazaron y las que no (p valor = 0.987) cuando se analizaron todas las embarazadas en Inseminación incluyendo donantes y estériles.

Para la variable IMC en esta población se obtuvo una diferencia significativa (p valor = 0.028; $p < 0,05$) entre aquellas que si se quedaron embarazadas y las que no.

GESTACION:	No	Sí	p.overall	N
AHM	2.30 [1.30;3.90]	2.27 [1.40;4.35]	0.604	369
Edad de la mujer:			0.987	406
<=35	198 (48.76%)	42 (10.34%)		
36-39	136 (33.49%)	30 (7.38%)		

Duración	3.00 [2.50;4.00]	3.00 [2.00;3.50]	0.304	386
RFA	13.0 [9.00;18.0]	13.5 [8.00;18.0]	0.902	344
IMC	23.0 [20.6;26.2]	23.3 [21.7;29.1]	0.028	386

Figura 6. Diferencias entre gestación positiva y negativa en población de IAC (que realizaron el 1º ciclo de inseminación).

Por otro lado, con respecto a la IAD en pacientes en su 1º ciclo de inseminación, los resultados obtenidos comparando los grupos gestación positiva frente a gestación negativa para distintas variables fueron ligeramente diferentes a los referentes a la IAC. Tendencia a embarazar más las jóvenes ≤ 35 , pero sin alcanzar la significación estadística. En aquellas menores de 35 años, la tasa de embarazo fue de 15,23%, en contraposición con el 12,5% de las mujeres de entre 36-39 años.

GESTACION:	No	Sí	p.overall	N
AHM	1.80 [1.00;3.32]	1.70 [0.90;2.70]	0.433	237
Edad de la mujer:			0.220	256
<=35	84 (32.81%)	39 (15.23%)		
36-39	101 (39.45%)	32 (12.5%)		
Duración	3.00 [0.00;3.12]	2.25 [0.50;3.00]	0.617	62
RFA	12.0 [8.00;16.0]	11.5 [8.00;16.0]	0.510	223
IMC	24.1 [21.6;28.5]	24.7 [21.4;29.9]	0.781	245

Figura 7. Diferencias entre gestación positiva y negativa en población de IAD (que realizaron el 1º ciclo de inseminación).

A continuación, se pretendía comparar la influencia de factores como la AMH y la edad de la mujer en la tasa de embarazo obtenida. Para ello, se estudió la variable de AMH categorizada frente a diversas variables tanto en IAC como en IAD en pacientes en su 1º ciclo de inseminación. Con el fin de analizar los resultados, los pacientes fueron divididos de acuerdo a sus niveles serológicos de AMH tanto en IAC como en IAD: Grupo 1 (<0.4), Grupo 2 (0.5-0.8), Grupo 3 (0.9-1.2), Grupo 4 (1.3-2.4) y Grupo 5 (<2.5).

Figura 8. Tabla para AMH categorizada en población de IAC (que realizaron el 1º ciclo de inseminación).

AMH	I <0.4	II 0.5-0.8	III 0.9-1.2	IV 1.3-2.4	V >2.5	p valor	N
Edad mujer	36.0	37.0	36.0	35.0	34.0	<0.001	369
Edad mujer						<0.001	369
<35	9/369(2,4%)	8 (2,16%)	15 (4,06%)	65 (17,61%)	124 (33,6%)		
36-39	13 (3,52%)	26 (7,04%)	19 (5,14%)	43 (11,65%)	47 (12,73%)		
IMC	23.4	23.7	23.9	22.6	23.6	0.552	362
RFA	5.00	7.00	8.00	12.0	18.0	<0.001	335
Duración	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	1.000	39
Dosis de inicio	150 [150;206]	150 [102;150]	110 [81.2;150]	75.0 [75.0;110]	75.0 [50.0;75.0]	<0.001	369
E2-HCG	524 [364;651]	508 [321;885]	482 [307;684]	502 [263;810]	321 [226;537]	<0.001	365
P4-HCG	0.40 [0.32;0.88]	0.50 [0.30;0.60]	0.50 [0.30;0.60]	0.50 [0.40;0.60]	0.50 [0.30;0.60]	0.956	365
Gestación:						0.807	369
No	18 (4,87%)	30 (8,13%)	26 (7,04%)	88 (23,84%)	141 (38,21%)		
Sí	4 (1,08%)	4 (1,08%)	8 (2,16%)	20 (5,42%)	30 (8,13%)		
Evolución:						0.184	64
Único	1 (1,56%)	2 (3,12%)	6 (9,37%)	11 (17,18%)	20 (31,25%)		
Gemelar	1 (1,56%)	0	2 (3,125%)	4 (6,25%)	4 (6,25%)		
Triple	0	1 (1,56%)	0	0	0		
Aborto	1 (1,56%)	1 (1,56%)	0	5 (7,81%)	5 (7,81%)		

En la técnica de IAC, se observó una diferencia significativa entre la edad de la mujer, en función del valor de AMH que presentaban, como es lógico a mayor edad, menor nivel de AMH (p valor <0.001).

Por otro lado, se comparó el recuento de folículos antrales (RFA) para cada valor de AMH, obteniendo a su vez un resultado significativo (p valor <0.001).

En cuanto a la duración del tratamiento y el IMC, no hubo diferencias significativas en los distintos grupos de AMH.

Se establecieron dos puntos de corte para la edad: el primero \leq 35 años y el segundo entre 36-39 años:

- En mujeres \leq 35 años: el 2,4% (9/369 pacientes) tenían AMH <0.4; el 2,16% tenían AMH entre 0.5 y 0.8; el 4,06% tenían AMH entre 0.9 y 1.2; el grupo IV (AMH entre 1.3-2.4) representaban el 17,61% y por último, el 33,6% presentaban AMH >2.5 (Grupo V).
- En mujeres de entre 36-39 años: 3,52% representaban el grupo I (AMH<0.4), 7,04% tenían AMH entre 0.5 y 0.8; el 5,14% tenían AMH entre 0.9 y 1.2; el grupo IV (AMH entre 1.3-2.4) representaban el 11,65% y por último, el 12,73% presentaban AMH >2.5 (Grupo V).

En referencia a las dosis de inicio de gonadotropinas (HCG) utilizadas, en los grupos I y II de AMH se utilizó 150mcg, en el grupo III 110mcg; mientras que en los grupos con niveles de AMH superiores (Grupo IV-V) la dosis inicial fue de 75mcg. Se obtuvieron resultados significativos (p valor <0.001) respecto a la dosis de inicio utilizada, menor dosis para mayores niveles de AMH.

Asimismo, también se encontraron diferencias significativas con respecto a los valores de Estradiol (E2-HCG), con una p <0.001.

En cuanto a la gestación, la tasa de embarazo fue superior cuanto mayor era la AMH (>2.5) con un 8,13% y de 1,08% para AMH <0.4. Aunque no se hallaron diferencias significativas entre ellas. (p = 0,807). La evolución de las gestaciones fue la siguiente: 62% fue embarazo único, el 17,18% embarazo gemelar, 1,56% embarazo triple y el 18,75% de las gestaciones terminaron en aborto.

En la técnica de IAD, al igual que en la técnica de IAC se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad de la mujer para los distintos valores de AMH (p valor <0.001). Confirmando que a mayor edad, menor AMH.

Se comparó el recuento de folículos antrales (RFA) para cada valor de AMH, obteniendo a su vez un resultado significativo (p valor <0.001).

Para la variable IMC, no se encontraron diferencias significativas en los distintos grupos de AMH. Sin embargo, si hubo significación para las dosis de inicio (p valor <0.001). Para los grupos I y II se utilizó una dosis de 150mcg, mientras que para el grupo V (AMH >2.5) tan solo se utilizaron 50 mcg.

Al contrario que en las técnicas de IAC, no se encontraron diferencias significativas para los valores de Estradiol (E2-HCG); con un p valor = 0,089; próximo a la significación estadística, las pacientes con menores niveles de AMH, tuvieron con un estradiol más alto.

AMH	I <0.4	II 0.5-0.8	III 0.9-1.2	IV 1.3-2.4	V >2.5	p valor	N
Edad mujer	37.5	38.0	37.0	36.0	34.0	<0.001	237
IMC	23.4	23.8	23.5	24.7	24.7	0.852	232
RFA	4.50	7.00	7.00	12.0	16.0	<0.001	219
Dosis de inicio	150 [150;150]	100 [93.8;150]	75.0 [75.0;150]	75.0 [75.0;100]	50.0 [50.0;75.0]	<0.001	236
E2-HCG	430 [322;506]	367 [257;523]	367 [257;462]	271 [181;426]	290 [206;397]	0.089	236
P4-HCG	0.50 [0.4;0.6]	0.45 [0.27;0.8]	0.40 [0.3;0.6]	0.50 [0.3;0.6]	0.50 [0.3;0.7]	0.349	236
Gestación:						0.302	237
No	6 (2,53%)	22 (9,28%)	29 (12,23%)	49 (20,67%)	62 (26,16%)		
Sí	4 (1,68%)	10 (4,21%)	8 (3,37%)	28 (11,81%)	19 (8,01%)		
Evolución						0.588	61
Único	4 (6,55%)	8 (13,11%)	4 (6,55%)	17 (27,86%)	9 (14,75%)		
Gemelar	0	0	1 (1,63%)	6 (9,83%)	2 (3,27%)		
Aborto	0	1(1,63%)	1(1,63%)	3(4,91%)	5(8,19%)		

Figura 9. Tabla para AMH categorizada en población de IAD (que realizaron el 1º ciclo de inseminación).

Por último, se utilizaron modelos lineales con el fin de incluir toda la muestra correspondiente a las pacientes de IAC, es decir incluyendo todos los ciclos de inseminación realizados por cada una de ellas.

	OR	IC 95%	p-valor
Edad mujer	0.98	(0.93;1.03)	0.339
Edad mujer >35	0.96	(0.68;1.35)	0.82
AMH<0.4	0.76	(0.35;1.66)	0.493
AMH 0.5-0.8	0.66	(0.34;1.28)	0.22
AMH 0.9-0.12	0.69	(0.35;1.38)	0.294
AMH >2.5	1.07	(0.73;1.58)	0.714
E2-HCG	1.02	(0.97;1.07)	0.442
P4-HCG	0.87	(0.71;1.07)	0.189

Figura 10. Modelos lineales con efectos mixtos de las pacientes en IAC (incluyendo todos los ciclos de inseminación).

A pesar de que no se obtuvieran diferencias significativas, observamos como en pacientes con valores mayores de AMH (>2,5), el Odds Ratio aumentaba (OR = 1,07) lo cual indica una probabilidad mayor de éxito (1,07 veces mayor) que los que presentaban valores menores de AMH. No obstante, el intervalo de confianza para este valor de AMH fue IC 95% = (0.73; 1.58), presentando un p valor de 0,714; tratándose de un resultado no significativo. Por el contrario, niveles bajos de AMH (<0,4) obtuvieron un Odds Ratio menor de 1 (OR= 0.76), lo que implica que a menor AMH, menor probabilidad de embarazo; sin embargo, tampoco resultó significativo.

En cuanto a la edad de la mujer en los modelos lineales, se mostró como la probabilidad de embarazo disminuía en aquellas >35 años (OR =0.96), pero sin significación estadística (p valor = 0.33).

En los niveles de Estradiol (E2-HCG) y los niveles de Progesterona (P4-HCG) no se hallaron resultados estadísticamente significativos.

Figura 11. Modelos lineales con efectos mixtos de las pacientes en IAD (incluyendo todos los ciclos de inseminación).

	OR	IC 95%	p-valor
Edad mujer	0.97	(0.92;1.03)	0.334
Edad mujer >35	0.84	(0.59;1.19)	0.327
AMH<0.4	1.88	(0.76;4.65)	0.174
AMH 0.5-0.8	1.33	(0.77;2.32)	0.31
AMH 0.9-0.12	0.89	(0.49;1.6)	0.696
AMH >2.5	1.04	(0.67;1.61)	0.871

Dosis inicio	1	(1;1)	0.496
E2-HCG	1.06	(1;1.12)	0.056
P4-HCG	0.85	(0.68;1.06)	0.139

En cuanto a los ciclos realizados por las pacientes de IAD, con respecto a la edad de la mujer se mostró como la probabilidad de embarazo disminuía en aquellas >35 años (OR =0.84), pero sin significación estadística (p valor = 0.327).

Los resultados referentes a los niveles de AMH no fueron significativos. En pacientes con AMH (>2,5), el Odds Ratio fue 1,04, pero con un p valor de 0.871.

El nivel de Estradiol (E2-HCG), el cual se presenta por cada aumento de 100 unidades obtuvo un Odds Ratio de 1.06, aumentando la probabilidad de embarazo a mayores niveles de E2. Este resultado fue estadísticamente significativo (p=0.05).

Por otro lado, la Progesterona (P4-HCG) representada por cada aumento de 0.4 unidades, obtuvo un Odds Ratio <1 (OR= 0.85) sin significación (p = 0.139).

5. DISCUSIÓN

A día de hoy existe un debate entre la comunidad científica de si las técnicas de reproducción humana debieran llevarse a cabo en todos los pacientes o únicamente en aquellos con una probabilidad razonable de éxito, basada en los distintos factores pronóstico que influyen en el resultado reproductivo.

A pesar de que a lo largo del tiempo se han ido identificando diversos marcadores pronósticos de la respuesta ovárica¹³, actualmente la edad materna continúa siendo el mejor predictor para evaluar la posibilidad de embarazo en inseminación artificial¹². No obstante, la respuesta ovárica podría modificar la probabilidad de embarazo, dentro de un mismo grupo de edad¹², lo cual implicaría la conjunción de varios factores para predecir la tasa de éxito de las técnicas reproductivas.

Hasta ahora se han utilizado diferentes variables, tanto independientes como combinadas, con el fin de establecer modelos predictivos que puedan darnos una idea de las expectativas en las técnicas reproductivas¹². La Hormona AntiMülleriana (AMH) corresponde al factor pronóstico de la reserva ovárica más frecuentemente utilizado en las últimas décadas⁸. Se ha demostrado la utilidad de AMH en el reflejo del resultado del tratamiento en dos maneras¹⁰:

- 1) Marcador aceptado de la reserva ovárica, ante estimulación exógena de gonadotropinas en mujeres infértiles, esto es, mujeres llevando a cabo ciclos de reproducción asistida¹¹.
- 2) El descenso de la AMH refleja el envejecimiento ovárico, el cual se encuentra asociado con el deterioro de la calidad de ovocitos¹⁰.

Por tanto, elaboramos este estudio analizando una gran muestra de pacientes, y prestando especial atención a las distintas concentraciones de AMH. Para ello, dividimos en grupos según los valores de AMH que presentaban y así, poder comparar la tasa de éxito asociada a cada uno de ellos. La probabilidad de embarazo se incrementaba conforme aumentaba el valor de AMH ($OR > 1$).

Sin embargo, en aquellas mujeres con niveles bajos de AMH en las que se anticipa una mala respuesta, expertos plantean la posibilidad de priorizar aquellas pacientes con una mayor esperanza de éxito¹² o modificar el manejo requerido en estas pacientes con el fin de mejorar las expectativas reproductivas.

En diversos estudios se ha utilizado el valor de AMH para el manejo de la medicación con gonadotropinas que estimula el ovario, como marcador de la dosis de inicio que la paciente necesita, para la obtención del número óptimo de ovocitos⁸. La medicación con gonadotropinas puede variar según las características clínicas de la paciente, por ejemplo; la dosis inicial va a depender, principalmente, de la reserva ovárica y del IMC de la paciente. A mayor reserva y menor IMC menor dosis inicial y al contrario¹⁴.

De hecho, en nuestro estudio se utilizaron diferentes dosis de inicio para los distintos grupos de AMH. En aquellos con AMH inferiores se utilizaron hasta 150 mcg de gonadotropinas, mientras que en las de niveles AMH superiores tan solo se utilizaron 75mcg; obteniendo resultados significativos (p valor < 0.001). De modo, que incrementando la dosis de inicio de gonadotropinas en pacientes con AMH bajas (Grupo I-II), aumenta considerablemente la probabilidad de embarazo¹⁴, pudiendo incluso equipararse con niveles superiores de AMH. Esto es, niveles bajos de AMH orientan al clínico a proceder con protocolos de estimulación ovárica más agresivos⁸. Consecuentemente, nuestros resultados mostraron la relación entre la AMH y la reserva ovárica y su respuesta a estimulación ovárica¹², tal y como afirman resultados previamente publicados en distintos estudios¹⁵.

Se ha demostrado que además de la AMH, existen otros factores que nos informan sobre el número de folículos antrales; como el recuento de folículos antrales (RFA) obtenido mediante ecografía transvaginal¹⁶ y la concentración de FSH⁷. De modo que nos informan sobre la reserva ovárica además que nos orientan acerca de la senescencia ovárica. Diversos estudios confirman la asociación existente entre estas variables; AMH presenta una correlación negativa con FSH y con la edad, y por el contrario, correlación positiva con RFA¹⁰. Tales asociaciones se observaron en nuestro estudio con respecto a edad-AMH y AMH-RFA, siendo ambos resultados estadísticamente significativos.

Ninguno de los marcadores de reserva ovárica es ideal para predecir la tasa gestacional, ya que el éxito de embarazo viene determinado por múltiples factores más allá de la cantidad y calidad de los ovocitos¹⁰. En la ausencia de un marcador

predictivo óptimo, tienden a utilizarse los niveles de AMH como referencia junto con otros factores, para asesorar a los pacientes en su pronóstico de embarazo en la Inseminación intrauterina. Además, la AMH presenta ciertas ventajas frente al resto de marcadores porque no es ciclo dependiente¹⁷ como lo son RFA y FSH, y también presenta menores variaciones intercíclicas que la RFA, para un mismo individuo¹⁸. Sin embargo, si se han descrito algunos problemas con respecto a la AMH, la cual pudiera verse suprimida por factores reproductivos o el estilo de vida, incluyendo el tabaco, el uso de anticonceptivos orales y el embarazo (aun siendo reversible)⁹, aunque tampoco se observan resultados concluyentes.

A pesar de todos los marcadores previamente mencionados, el éxito reproductivo se encuentra fuertemente relacionado con la edad materna, ya que la fecundidad para producir ovocitos viables va disminuyendo con el tiempo⁴. Según los datos publicados por la SEF, la tasa de gestación en mujeres menores de 40 años oscila el 14.9% gestación por ciclo mientras que en mujeres mayores ≥ 40 años esta tasa disminuye a un 11.5% por ciclo⁴. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas por la edad siendo en ≤ 35 (17.5%%), respecto a las mujeres en edades comprendidas entre 36-39 años que la tasa de gestación fue de 18.07%. Al igual que en las pacientes sometidas IAD; mayor tasa de embarazo en las menores de 35 años (31.7%), frente a un 24.06% en el rango de edad de 36 a 39 años

A su vez, con el fin de comparar la influencia de la AMH y la edad en conjunto, se categorizó la AMH en 5 grupos de acuerdo a los niveles que presentaban y se establecieron dos puntos de corte para la edad: el primero ≤ 35 años y el segundo entre 36-39 años. Los resultados obtenidos mostraron una diferencia significativa entre la edad de la mujer, en función del valor de AMH que presentaban, como es lógico a mayor edad, menor nivel de AMH.

Como ya se ha comentado con anterioridad, niveles bajos de AMH indicarían reserva ovárica disminuida y tiempo reducido para alcanzar la menopausia⁷, puesto que también refleja el envejecimiento ovárico¹⁰. Como observamos en nuestro estudio, a medida que aumentaba la edad de las pacientes, los niveles de AMH disminuyen. Actualmente, numerosos expertos centran sus estudios en predecir la edad de la menopausia, puesto que ello supondría una mejora en la prevención de la infertilidad ligada a la edad y patologías relacionadas con la menopausia⁹. Diversos estudios de seguimiento de larga duración confirman que los niveles de AMH pueden predecir el tiempo hasta la menopausia⁷, al igual que otros estudios más recientes¹⁹. Aunque nuestro estudio no se centrara en dicho objetivo, si se objetivaron cambios respecto al declive de la AMH en las pacientes de mayor edad. Tales resultados adquieren gran importancia en las técnicas de reproducción asistida, puesto que la medición del nivel de AMH en edades tempranas pudiera servir como pronóstico de la vida reproductiva de la mujer¹⁹.

El uso de AMH como un marcador independiente de la tasa de éxito reproductivo en pacientes con muy bajos niveles de esta hormona, es un tema que continúa siendo objeto de discusión. Algunos estudios han indicado valores como puntos de corte (entre 0.2 y 0.4 ng/ml), por debajo de los cuales las probabilidades de embarazo son mínimas²⁰, aunque otros grupos alegaban tasas de éxito aceptables en estos pacientes^{21,22}. Algunos de estos resultados han sido extrapolados de estudios de Fecundación In vitro, por tratarse de otra técnica de reproducción asistida. En general, los resultados publicados sugieren que la probabilidad de embarazo en estos pacientes con niveles bajos de AMH depende de otros factores como la edad de la mujer²³ e indica que AMH no puede utilizarse como predictor independiente del éxito reproductivo¹². Asimismo, como mencionamos anteriormente, cobran gran importancia el manejo de la dosis de inicio en pacientes con bajos niveles de AMH.

En nuestro estudio, se prestó especial atención a aquellas pacientes con niveles bajos de AMH, en cuanto a las tasas de embarazo. Las tasas gestacionales de estos grupos fueron inferiores con respecto a valores superiores de AMH, tanto en IAC como IAD. Es importante además, observar la evolución de todos los embarazos, en especial aquellos con bajas concentraciones de AMH, por ello realizamos un seguimiento hasta finalizada la gestación.

Cabe destacar como los resultados de numerosos estudios publicados antes de 2015 medían los niveles de AMH utilizando el kit Gen-II ELISA¹². Esta prueba era menos sensitiva y muestra menor correlación con RFA que la nueva prueba automatizada de AMH²⁴, la cual fue utilizada en nuestro estudio (con el analizador Elecsys®). Los nuevos sistemas automatizados han demostrado una buena correlación con el kit Gen-II ELISA, así como mayor sensibilidad²⁵ y podrían mejorar el asesoramiento clínico y la clasificación de pacientes con niveles bajos de AMH²⁴.

En resumen, nuestro estudio confirmó la correlación existente entre la edad de la mujer, y el valor de AMH que presentaban las pacientes, como pronóstico de las tasas de embarazo en Inseminación Artificial. En pacientes con niveles bajos de AMH, en los cuales se anticipaba un mal pronóstico, se decidió aumentar la dosis inicial, obteniendo tasas equiparables a las pacientes con mayores valores de AMH.

6. CONCLUSIONES

EN IAC

1. Las pacientes que tenían AMH más bajas son más mayores, que las que tenían AMH superiores $p < 0.001$
2. El recuento de folículos antrales se correlaciona con el nivel de AMH $p < 0.001$.
3. Las pacientes con AMH más bajas, se les administra más dosis de gonadotropinas $P < 0.001$

4. Respecto a la edad: no hay diferencias significativas en las tasas de gestación en los ciclos acumulados entre las mujeres de hasta ≤ 35 y las 36-38, pero encontramos que las mujeres > 36 años tienen menos probabilidad de gestación OR 0.96 (0.68-1.35) y $p= 0.82$ que las ≤ 35 años.
5. No existe diferencias significativas en las tasas de gestación para los diferentes grupos de AMH en los primeros ciclos, ni en los ciclos acumulados, siempre y cuando se ajusten la dosis de gonadotropinas a la AMH.

En IAD

1. Las pacientes que tenían AMH más bajas eran más mayores, que las que tenían AMH superiores $p<0.001$
2. El recuento de folículos antrales se correlaciona con el nivel de AMH $p <0.001$.
3. Las pacientes con AMH más bajas, se les administra más dosis de gonadotropinas $P<0.001$
4. Respecto a la edad: no hay diferencias significativas en las tasas de gestación en los ciclos acumulados entre las mujeres de hasta ≤ 35 y las 36-39 años. Las mujeres de 36-39 años tiene menos probabilidad (OR0.84) de gestación en comparación de con las ≤ 35 .
5. No hemos encontrado diferencias significativas en las tasas de gestación para los diferentes grupos de AMH en los primeros ciclos, ni en los ciclos acumulados, siempre y cuando se ajusten la dosis de gonadotropinas a la AMH.

Concluimos que el nivel de AMH no es criterio de exclusión ni en IAC para < 38 años, ni IAD para < 40 años, para la realización de inseminaciones.

7. AGRADECIMIENTOS

Con la entrega de este trabajo estoy más cerca de finalizar mi etapa universitaria, tras 6 años de preparación. Años que no siempre fueron fáciles y han supuesto todo un esfuerzo y superación.

Quiero agradecer enormemente a mi directora y tutora en este trabajo, M^a Begoña Prieto por todo el interés que ha puesto, su pasión, su disponibilidad y su gran interés en el tema, más aun en estos tiempos difíciles en los que nunca ha dejado de darme su apoyo. Además de por inculcarme todos sus conocimientos sobre la Reproducción Humana y poder haber conocido de cerca el funcionamiento del HU de Cruces en

este ámbito. Tratándose de un tema que concierne enormemente a la población en la actualidad, me alegra haber podido ampliar mis conocimientos acerca de ello, en ámbitos de investigación.

Tengo que agradecer también el apoyo mostrado por Silvia Perez, que me ha brindado gran ayuda con los resultados estadísticos, un tema que no consigo dominar y ha hecho que sea más fácil y entendible.

Y por último, gracias a todos aquellos que me han acompañado durante todo este camino, sin todos ellos no hubiera sido posible.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Laughlin-Tommaso S., M.D., Pruthi S., M.D. Women's wellness: Tests and treatments for infertility. April, 2019. Mayo clinic.
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/symptoms-causes/syc-20354317>
- (2) Corrine K Welt. Physiology of the normal menstrual cycle. NCBI. 1975 [update 2018]; 28(4):333-8.
- (3) Reed B.G., Carr B.R. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. NCBI. 2000 [last update, 05 ago 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
- (4) Prieto B. Inseminaciones. Unidad de Reproducción Humana. Hospital Universitario de Cruces. 2018
- (5) Forgiarini A., Recuerda Tomas P., Reus R. Reproducción asistida ORG. 2018 [Actualizado 03 feb 2020]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/inseminacion-artificial-ia/>
- (6) Sociedad de Infertilidad Española (SEF). Registro Nacional de Actividad 2018-Registro SEF
- (7) Broer S.L., Eijkemans M.J., Scheffer G.J., Van Rooij I.A., De Vet A., Themmen A.P., et al. Anti-müllerian Hormone predicts Menopause: A long-term follow-up study in noormoovulatory women. JCEM. 2011; 96 (8): 2532-2539.
- (8) Santoro N., M.D. Using Antimüllerian Hormone to predict Fertility. JAMA. 2017; 318(14):1333-1334.
- (9) Grynnerup A., Lindhard A., Sorensen S. Recent progress in the utility of anti-Müllerian hormone in female infertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014; 26 (3): 162-167.
- (10) Wun Raymond H, M.B., B.S., Shu Biu Yeung W., Ph.D., Yee Lan Lau E, Ph.D., et al. 2010. Evaluating the performance of serum Antimüllerian Hormone concentration in predicting live birth rate of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. Fertil Steril. 2010; 94(6): 2177-8.
- (11) ACOG COMMITTEE Opinion No.773: The use of antimüllerian Hormone in women not seeking fertility care. Obstetrics and Gynecology. 2019; 133 (4): 274-278.
- (12) Pacheco A., Cruz M., Iglesias C., Garcia-Velasco J. Very low anti-müllerian hormone concentrations are not an independent predictor of embryo quality and pregnancy rate. Reprod Biomed Online. 2018 Jul; 37(1):113-119.
- (13) Bancsi, L.f., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J., De Jong, F.H., et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospectivestudy comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil. Steril. 2002; 77, 328-336.
- (14) Buxaderas R. Guía 14. Ciclos de Inseminación Artificial Conyugal. Servicio de Medicina de la Reproducción Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción Hospital

- Universitario Quirón Dexeus, Barcelona. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia14.pdf>
- (15) Fleming R., Seifer D.B., Frattarelli J.L., Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Mullerian hormone. *Reprod. Biomed.* 2015; Online 31, 486-496.
 - (16) Broekmans FJ, De Ziegler D., Howles CM., Gougeon A., Trew G., Olivennes F. 2010. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 94:1044-1051.
 - (17) La Marca A, Volpe A, Antimullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol* 2006; 64:603-10.
 - (18) Van Disselporp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. Antimullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 10:4057-63.
 - (19) Dollean M, Faddy MJ, Van Disselporp J, et al. The relationship between anti-Mullerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1946-1953.
 - (20) Reijnders I.F., Nelen W.L., Inthout J., Van Herwaarden A.E., Braat D.D., Fleischer K. The value of Anti-Mullerian hormone in low and extremely low ovarian reserve in relation to live birth after in vitro fertilization. *Eur. J. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 200: 45-50.
 - (21) Seifer D.B., Tal O., Wantman E., Edul P., Baker V.L. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum antimullerian hormone: a multivariate analysis of over 5,000 autologous cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertil Steril.* 2016; 105(3): 385-393.
 - (22) Broer S.L., Broekmans F.J., Laven J.S., Fauser B.C. Antimullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod.* 2014. Update 20; 688-701.
 - (23) Meczekalski B., Czyzyk A., Kunicki M., Podfigurna-Stopa A., Plociennik L., Jakiel G., et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest.* 2016; 36: 1259-1265.
 - (24) Tadros T., Tarasconi B., Nassar J., Benhaim J.L., Taieb J., Fanchin R. New automated antimullerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count. *Fertil Steril.* 2016; 106: 1800-1806.
 - (25) Anckaert E., Oktem M., Thies A., Cohen-Bacrie M., Daan N.M., Schiettecatte J., et al. Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-mullerian hormone assay and reference interval determination. *Clin Biochem.* 2016; 49: 260-267.