

PROTOCOLO TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



ASOCIACIÓN DEL BAJO NIVEL DE HORMONA ANTIMÜLLERIANA (<1,2ng/ml) Y EL PRONÓSTICO REPRODUCTIVO EN PACIENTES QUE HAN REALIZADO TRATAMIENTOS CON SEMEN DE DONANTE

Tutora clínica: María del Carmen Segura González

Tutora metodológica: Rocio Queipo Matas

Servicio: Unidad de Reproducción

Alumno: Nerea Fernández Mandiola

Hospital: Hospital Universitario HLA Moncloa

Madrid, Mayo 2025

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario HLA Moncloa por haberme facilitado amablemente todos los datos clínicos necesarios para la realización de este trabajo de investigación.

Un agradecimiento especial para mis tutoras María del Carmen Segura González y Rocío Queipo Matas, mis guías durante este tiempo para la correcta realización del estudio.

ÍNDICE:

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
ABSTRACT AND KEY WORDS	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3.1 Diseño del estudio.....	7
3.2 Ámbito y población del estudio	7
3.3 Cálculo del Tamaño muestral	7
3.4 Selección y definición de las variables.....	8
3.5 Recogida de datos	8
3.6 Plan de análisis estadístico	8
4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	9
5. RESULTADOS	10
6. DISCUSIÓN.....	15
7. CONCLUSIONES	19
8. BIBLIOGRAFÍA	20
9. ANEXOS	23
1. Anexo 1: Tabla de selección y descripción de variables	23
2. Anexo 2: Conformación del comité	24

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La hormona antimülleriana (AMH) es un marcador importante de reserva ovárica. Podría ser útil como “test de fertilidad” en las revisiones ginecológicas.

Objetivo: El objetivo fue valorar si existía una relación entre el nivel bajo de AMH (<1.2ng/ml) y el embarazo en pacientes que utilizaban semen de donante. Además analizar la influencia de otros factores como edad ≥ 35 años, IMC ≥ 25 , y la presencia de patologías ováricas o uterinas en los resultados reproductivos.

Metodología: Estudio observacional, longitudinal, de cohorte retrospectiva, incluyendo 96 pacientes de la URA Hospital HLA Moncloa que realizaron tratamientos con semen de donante (Enero 2019 - Diciembre 2022). Las variables principales estudiadas fueron la AMH y el embarazo. Para comparar 2 variables cualitativas se utilizó test de Chi cuadrado (χ^2). Se consideró significación estadística p-valor inferior al 5% ($p < 0.05$).

Resultados: Respecto al impacto negativo de una AMH <1.2 en la consecución de embarazo, de 30 lograron 9 (30%) y con AMH (≥ 1.2) de 66 lograron 19 (28.8%), no encontrándose diferencias significativas ($p = 0.904$). Respecto a edad, de 25 casos <35 años se embarazaron 12 (48%) de 71 casos ≥ 35 lograron 16 (22,5%) encontrándose diferencias significativas ($p = 0.016$). Respecto al IMC, de 76 casos con IMC <25 se embarazaron 21 (27.6%) y de 20 con IMC ≥ 25 fueron 7 (35%), no encontrándose diferencias significativas ($p = 0.519$). Respecto al factor ovárico de 87 casos sin patología se embarazaron 27 (31%) y de 9 casos con patología, se embarazó 1 (11.1%), no encontrándose diferencias significativas ($p = 0.211$). Respecto al factor uterino de 77 personas sin factor uterino se embarazaron 26 (33,8%) y de 19 con factor uterino se embarazaron 2 (10,5%), encontrándose diferencias significativas ($p = 0.046$).

Conclusiones: No se ha visto que una AMH <1.2 repercuta en peores resultados en Reproducción Asistida, tampoco el IMC ni el factor ovárico. Sin embargo edad avanzada y patología uterina están asociados a peores resultados.

Palabras clave: AMH, embarazo, edad, sobrepeso, patología ovárica, patología uterina.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Introduction: Anti-Müllerian hormone (AMH) is an important marker of ovarian reserve. It could be useful as a “fertility test” during gynecological check-ups.

Objective: Assessing whether there was a relationship between low AMH levels (<1.2 ng/ml) and pregnancy in patients using donor sperm. Additionally, analyze the influence of other factors such as age ≥ 35 years, BMI ≥ 25 , and the presence of ovarian or uterine pathologies on reproductive outcomes.

Methodology: This was an observational, retrospective, longitudinal cohort study. It included 96 patients from the URA at HLA Moncloa Hospital in treatments with donor sperm (January 2019 – December 2022). The main variables studied were AMH and pregnancy. For descriptive analysis, absolute (n) and relative (%) frequencies were used. The (χ^2) was applied to compare two qualitative variables. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Regarding the negative impact of AMH <1.2 on pregnancy outcomes, 9 out of 30 patients (30%) achieved pregnancy, compared to 19 out of 66 patients (28.8%) with AMH ≥ 1.2 , with no significant difference ($p=0.904$). Regarding age, 12 out of 25 patients <35 years (48%) became pregnant, while 16 out of 71 patients aged ≥ 35 (22.5%) achieved pregnancy, showing a significant difference ($p=0.016$). Regarding BMI, 21 out of 76 patients with BMI <25 (27.6%) succeeded, and 7 out of 20 with BMI ≥ 25 (35%) became pregnant, with no significant difference ($p=0.519$). Regarding the ovarian factor, 27 out of 87 patients without ovarian pathology (31%) became pregnant, compared to 1 out of 9 with ovarian pathology (11.1%), with no significant difference ($p=0.211$). Regarding uterine factor, 26 out of 77 patients without it (33.8%) achieved pregnancy, compared to 2 out of 19 with uterine pathology (10.5%), showing a significant difference ($p=0.046$).

Conclusions: AMH <1.2 was not associated with worse outcomes in assisted reproduction, nor were IMC or ovarian pathology. However, advanced age and uterine pathology were associated with poorer outcomes.

Keywords: AMH, pregnancy, age, overweight, ovarian pathology, uterine pathology.

1. INTRODUCCIÓN

La hormona antimülleriana (AMH), fué descrita por primera vez por Alfred Jost en 1946 (1). Es una hormona glicoprotéica miembro de la familia del factor de crecimiento transformador β (TGF- β) que juega un papel fundamental en la determinación del sexo y en la diferenciación durante el desarrollo embrionario. En las mujeres es expresado por las células granulosa de los folículos preantrales y de los pequeños antrales del ovario desde la semana 36 de gestación hasta la menopausia cuando ya sus niveles son indetectables, alcanzando el pico máximo alrededor de los 25 años de edad. Es esencial para la regulación de la maduración folicular por la vía del reclutamiento de los folículos primordiales durante la foliculogénesis. Sus niveles están inversamente asociados a la edad de la mujer, y siendo la AMH estable durante todo el ciclo menstrual se ha convertido en uno los marcadores más importantes de reserva funcional ovárica, pues la AMH se expresa casi exclusivamente en los folículos en crecimiento antes de la selección FSH dependiente. Con posible implicación en el pronóstico reproductivo, podría ser de utilidad para valorar la fertilidad de las mujeres antes de plantearse la maternidad a modo de “test de fertilidad”(2,3,4,5) en las revisiones ginecológicas anuales ya que puede tener múltiples utilidades como evaluar la fertilidad presente, el riesgo de aborto si los niveles de AMH son bajos , la predicción de la edad de menopausia y también puede ayudarnos si tenemos el propósito de realizar una preservación ovocitaria para optar por la maternidad en un tiempo posterior.

Tal y como nos muestra la gráfica del Instituto Nacional de Estadística (INE) con sus datos publicados del año 2021 en el sumario de indicadores demográficos (6), las mujeres están retrasando cada vez más su deseo de gestación, por lo que en las Unidades de Reproducción Asistida se encuentran con pacientes con edad cada vez más avanzada en las que tanto la cantidad como la calidad de los óvulos está disminuida, lo que disminuye sus posibilidades de embarazo por vía de reproducción asistida, debido a que en dicho grupo de pacientes con baja reserva ovocitaria (bajo nivel de AMH, $<1,2\text{ng/ml}$) si se someten a tratamientos de fertilización in vitro se obtienen un menor numero de óvulos con una peor calidad ovocitaria, menor fertilización ovocitaria , lo que nos lleva a una menor probabilidad de transferencia y gestación. Es por ello que recientemente se han establecido unos criterios de baja

respuesta en Reproducción Asistida (POSEIDON)(7,8,9) en los que se valora tanto la edad de la mujer, el nivel de AMH y el recuento de folículos antrales (AFC) para clasificar a la mujeres en 4 grupos para orientar a los especialistas en Reproducción Asistida en la estrategia de estimulación ovárica.

También conocemos que una mayor edad de la mujer está asociada a la generación de más embriones cromosómicamente anormales tanto en los cromosomas sexuales con un aumento en la incidencias en el feto de 47XXY (10) como en los autosomas, generando un mayor número de embriones aneuploides, es decir, con una dotación cromosómicamente incorrecta cuando su edad se va elevando (11).

Se han descrito otros factores asociados como el sobrepeso (37,8% de la población española) según la publicación del INE del 2019 (12) que repercuten en el pronóstico reproductivo de las pacientes por su efecto deletéreo en los óvulos y en el endometrio, no solamente en los pacientes que desean un embarazo de forma natural (13) en dónde se ha visto que un cambio en los hábitos de vida que nos lleven a una bajada de peso mejoran la probabilidad de gestación, disminuyen la probabilidad de abortos y aumentan las de niño vivo; sino también en los pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida como la Fertilización in vitro, donde los estudios han demostrado que el sobrepeso y la obesidad están asociados a una menor tasa de éxito, mayor número de cesáreas y una menor probabilidad de niño en casa (14,15), debido al efecto deletéreo sobre la respuesta ovárica a los tratamientos, a la menor calidad ovocitaria, menor calidad embrionaria, y una menor receptividad uterina por alteración de la expresión de ciertos genes en el endometrio durante la ventana de implantación (16).

También las patologías ováricas como la endometriosis afecta negativamente tanto a la cantidad como a la calidad de los óvulos, encontrándose un menor número de óvulos metafase II, así como al porcentaje de óvulos fecundados que también se encuentra disminuída en casos de endometriosis severas (17). Es una patología a tener en cuenta, ya que su prevalencia es alta en la población general (18%) y esta prevalencia sube hasta un 31% en los pacientes infértiles que acuden a las Unidades de Reproducción Asistida, llegándose a plantear la conveniencia de preservar la fertilidad en mujeres jóvenes afectas de esta patología (18,19).

Otras patologías ováricas como el Ovario Poliquístico que también afectan a la fertilidad deben de ser tenidas en consideración por los ginecólogos para asesoramiento reproductivo precoz (20).

Además, las patologías uterinas como la adenomiosis, pólipos y miomas son muy frecuentes y en muchos casos asintomáticas también afectan a las posibilidades de gestación en los tratamientos de Reproducción Asistida por afectación de la receptividad endometrial y también aumentando la probabilidad de abortos, viéndose mejoras en los resultados si estas patologías son tratadas previamente (21,22,23). Se recomienda vitrificar todos los embriones en los ciclos fertilización in vitro y transferirlos después de haber realizado un tratamiento que mejore las condiciones uterinas para mejorar los resultados reproductivos tanto con las técnicas de Reproducción Asistida como por vía natural (24,25).

Ante el retraso cada vez mayor de las mujeres a la hora de desear ser madres, asociado a otros factores que pueden empeorar su fecundidad de forma natural como son el sobrepeso, patologías ováricas y/o uterinas, cada vez es mayor el número de mujeres y/o parejas que tienen problemas para conseguir el embarazo por vía natural y que tienen que acudir a las Unidades de Reproducción Asistida para someterse a diferentes tratamientos con la implicación física y emocional que ello supone.

El objetivo del presente estudio fué demostrar si existía una relación entre el nivel bajo de hormona antimülleriana (AMH)($<1,2\text{ng/ml}$) y las posibilidades de embarazo en los pacientes de la Unidad De Reproducción Asistida del Hospital HLA Moncloa que utilizaban semen de donante entre Enero 2019 y Diciembre 2022.

Así mismo ver cómo afectaban a las pacientes otros factores como la edad ≥ 35 años, IMC ≥ 25 , la existencia de factor ovárico o uterino a sus resultados reproductivos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Un nivel bajo de AMH ($<1,2\text{ng/ml}$) repercutiría negativamente en los resultados de los tratamientos, lo que supondría una tasa de gestación inferior si comparamos con las mujeres con reserva ovárica normal ($\text{AMH} \geq 1.2\text{ng/ml}$).

Objetivos

El objetivo principal de este estudio fue el de valorar si hay un impacto negativo de un nivel de hormona antimülleriana (AMH) baja ($<1,2\text{ng/ml}$) en las posibilidades de embarazo en los pacientes que utilizaron semen de donante de la Unidad De Reproducción Asistida del Hospital HLA Moncloa entre Enero 2019 y Diciembre 2022.

Como objetivos secundarios de esta investigación se planteó valorar:

- El efecto del factor edad (≥ 35 años: si/no) en los resultados reproductivos.
- El efecto del sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$: si/no) en los resultados reproductivos.
- El efecto del factor ovárico (si/no) en los resultados reproductivos.
- El efecto del factor uterino (si/no) en los resultados reproductivos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se realizó un estudio con el siguiente diseño: observacional, longitudinal, de cohorte retrospectiva con una finalidad analítica.

3.2 Ámbito y población del estudio

Pacientes de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital HLA Moncloa que realizaron tratamientos de Reproducción Asistida con semen de donante entre Enero 2019 y Diciembre 2022.

Criterios de inclusión:

Edad >18 años, ser paciente de la Unidad de Reproducción Asistida del hospital HLA Moncloa, realizar tratamiento de Reproducción Asistida con semen de donante.

Criterios de exclusión:

Pacientes con alteraciones en las trompas de Falopio, pacientes con enfermedades autoinmunes, pacientes con otras patologías generales asociadas y pacientes que utilizaban semen de su pareja.

3.3 Cálculo del Tamaño muestral

El tamaño muestral se ha establecido para detectar diferencias del 30% en la frecuencia de embarazo entre mujeres con AMH < y ≥ 1.2 ng/ml, con una potencia del 20% y un error alfa del 5%. La frecuencia esperada en el grupo con antimuleriana ≥ 1.2 ng/ml es del 50%. Con estos parámetros el tamaño muestral necesario es de 164 mujeres.

El tamaño muestral definitivo fue de 106 pacientes, de ellos, se eliminaron 10 por no tener resultado de AMH, por lo que el número definitivo de pacientes incluidos en el estudio fue de 96.

3.4 Selección y definición de las variables

Anexo 1.

Las variables principales recogidas para el estudio se dividieron en variables principales: AMH $<1.2\text{ng/ml}$ / $\geq 1,2\text{ng/ml}$ y embarazo: si /no.

Como variables secundarias, se estudiaron la edad: (si/no) ≥ 35 / <35 años, patología uterina: si/no, Patología ovárica: si / no y el IMC : (si/no) ≥ 25 / <25 .

3.5 Recogida de datos

Los datos se recogieron en una tabla Excel de las bases de datos de las historias clínicas de los pacientes de la Unidad de Reproducción Asistida del hospital HLA Moncloa, fueron seudonimizados por la tutora, asignándose un código antes de poder ser tratados para este estudio.

Por lo que se partió de 2 bases de datos, la original procedente directamente de la historia clínica y la segunda seudonimizada que fué la que se utilizó, ya que una vez la tutora me facilitó las base seudonimizada fueron estudiados todos los parámetros que se establecieron para realizar este estudio.

Fueron utilizados siempre respetando todos los requisitos recogidos en la Ley de Protección de datos y los controles de seguridad del hospital, por lo que quedó prohibido extraerlos a dispositivos móviles externos tipo teléfonos personales o pendrives.

3.6 Plan de análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, se utilizaron las frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para expresar las variables cualitativas.

Para comparar 2 variables cualitativas se usó el test chi cuadrado y para comparar 3 variables cualitativas, se usó la tabla de contingencia por capas.

Se consideró la existencia de significación estadística cuando el p-valor sea inferior al 5% ($p < 0.05$). El análisis de los datos se realizó con las herramientas estadísticas que proporciona el programa SPSS.

4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La información necesaria para el presente estudio fué confidencial por lo que hay que mantenerlo en todo momento de esa manera. Fué necesario el uso de un código numérico para reconocer a los sujetos de la investigación.

Se realizó el estudio obedeciendo las principales orientaciones ética de la investigación biomédica las cuales incluye el Código de Nuremberg (1947), Declaración de Helsinki (1964), el informe de Belmont y las normas de CIOMS.

Los datos del estudio se incorporaron en una base de datos conforme a la normativa vigente de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. En la investigación se utilizó un listado de datos codificados. De esta manera, se mantuvo el secreto de los datos personales de los pacientes.

Se pasó el comité de ética con el código TFG046-24_HLA y se pidió la exención del consentimiento informado por tratarse de un estudio observacional y de carácter retrospectivo que no conlleva ningún riesgo para los pacientes.

5. RESULTADOS

Se seleccionaron los pacientes de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital HLA Moncloa que realizaron tratamientos de Reproducción Asistida con semen de donante entre Enero 2019 y Diciembre 2022 (106 pacientes), se recogieron todas las variables necesarias como Embarazo, AMH, IMC, edad, existencia o no de factor ovárico y/o uterino y se excluyeron 10 pacientes que no tenían la AMH, por lo que resultaron válidas para el estudio 96 pacientes (Figura 1).

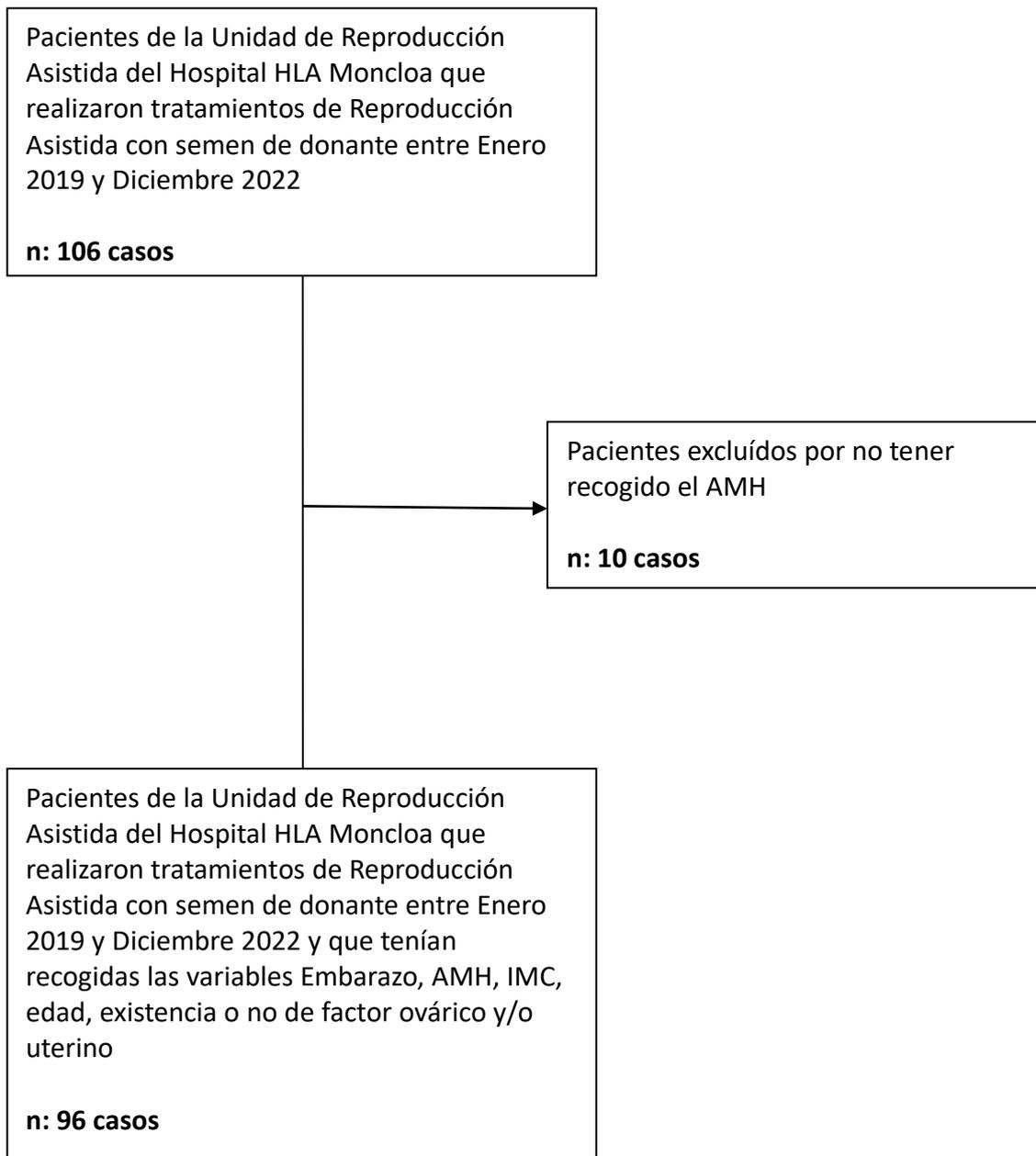


Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes

Relación entre AMH y embarazo

Se valoró el objetivo primario de este estudio que consistía en valorar el impacto negativo de un bajo nivel de la AMH (<1.2) en la consecución de embarazo, de 30 pacientes lograron embarazo 9 (30%) y en las que tenían AMH (≥ 1.2) de 66 pacientes lograron embarazo 19 (28.8%), no encontrándose diferencias significativas ($p=0.904$)(Tabla 1).

Tabla 1

Relación Nivel AMH y Embarazo

AMH	Embarazo NO	Embarazo SI	Total	P valor (chi2)
<1.2	21(70%)	9(30%)	30 (31,25%)	P=0.904
≥ 1.2	47(71.2%)	19(28.8%)	66 (68,75%)	

Relación entre edad y embarazo

Respecto a los objetivos secundarios, se comenzó por ver el efecto edad ≥ 35 años sobre los resultados reproductivos, encontrándose que de los 25 casos con edad <35 años se embarazaron 12 (48%) de las 71 con edad ≥ 35 años se embarazaron 16 (22,5%) encontrándose diferencias significativas con una p de 0.016(Tabla 2).

Tabla 2

Relación Edad y Embarazo

EDAD	Embarazo NO	Embarazo SI	Total	P valor (chi2)
<35	13(52%)	12(48%)	25 (26,04%)	P=0.016
≥ 35	55(77.5%)	16(22.5%)	71 (73,96%)	

Relación entre IMC y embarazo

Posteriormente se pasó a estudiar el impacto del sobrepeso en los resultados reproductivos, encontrándose que de los 76 casos con IMC<25 se embarazaron 21

(27.6%) y de los 20 con IMC ≥ 25 se embarazaron 7 (35%), no encontrándose diferencias significativas ($p = 0.519$)(Tabla 3).

Tabla 3

Relación Nivel IMC y Embarazo

IMC	Embarazo NO	Embarazo SI	Total	P valor (chi2)
<25	55(72.4%)	21(27.6%)	76 (79,17%)	P=0.519
≥ 25	13(65%)	7(35%)	20 (20,83%)	

Relación entre factor ovárico y embarazo

Al pasar a analizar el factor ovárico con respecto a la consecución de embarazo se encontró que de los 87 casos sin patología ovárica se embarazaron 27(31%) y de los 9 casos que presentaban una patología ovárica, solamente se embarazó 1 (11.1%), una tendencia a empeorar los resultados , pero no encontrándose diferencias significativas ($p = 0.211$)(Tabla 4).

Tabla 4

Relación Patología Ovárica y Embarazo

Patología ovárica	Embarazo NO	Embarazo SI	Total	P valor (chi2)
NO	60(69%)	27(31%)	87 (90,63%)	P= 0.211
SI	8(88.9%)	1(11.1%)	9 (9,37%)	

Relación entre factor uterino y embarazo

Se finalizó la investigación con el estudio del impacto del factor uterino en la consecución de embarazo, encontrándose que de las 77 personas sin factor uterino se embarazaron 26 (33,8%) y de las 19 que presentaban factor uterino se embarazaron 2 (10,5%), encontrándose diferencias significativas con una p de 0.046. (Tabla 5).

Tabla 5*Relación Patología Uterina y Embarazo*

Patología uterina	Embarazo NO	Embarazo SI	Total	P valor (chi2)
NO	51(66.2%)	26(33.8%)	77 (80,21%)	P= 0.046
SI	17(89.5%)	2(10.5%)	19 (19,79%)	

Relación entre AMH, edad y embarazo

También se realizó un análisis estratificado estudiando en las tablas cruzadas las variables edad con los niveles de AMH y el embarazo, no obteniendo en ninguno de los casos diferencias significativas para la edad: <35 años p=0.9 y en ≥35 años p=0.7 (Tabla 6).

Tabla 6*Relación entre AMH, Embarazo y Edad*

		Embarazo NO	Embarazo SI	Total	P valor(chi2)
EDAD <35años	AMH≥1.2	10(52.6%)	9 (47.4%)	19 (19,79%)	P=0.9
	AMH<1.2	3 (50%)	3 (50%)	6 (6,25%)	
EDAD ≥35años	AMH≥1.2	37(78.7%)	10(21.3%)	47 (48,96%)	P=0.7
	AMH<1.2	18(75%)	6 (25%)	24 (25%)	

Relación AMH, factor uterino y embarazo

También se realizó un análisis estratificado estudiando en las tablas cruzadas las variables factor uterino con los niveles de AMH y el embarazo, no obteniendo diferencias significativas para el factor uterino: No factor uterino p=0.8 y si factor uterino p=0.5 (Tabla 7).

Tabla 7*Relación entre AMH, embarazo y factor uterino*

		Embarazo NO	Embarazo SI	Total	P valor(chi2)
Factor uterino NO	AMH \geq 1.2	32(65.3%)	17(34.7%)	49 (51,04%)	P=0.8
	AMH<1.2	19(67.9%)	9 (32.1%)	28 (29,17%)	
Factor uterino SI	AMH \geq 1.2	15(88.2%)	2 (11.8%)	17 (17,71%)	P=0.5
	AMH<1.2	2 (100%)	0 (0%)	2 (2,08%)	

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era analizar si un nivel bajo de AMH ($<1.2\text{ ngr/ml}$) repercutiría en los resultados de los tratamientos de Reproducción Asistida con semen de donante.

Los resultados obtenidos muestran que no existe relación entre los valores de bajos o normales de AMH y los resultados reproductivos, ya que los porcentajes de embarazo en nuestro caso fueron similares al comparar los 2 grupos de pacientes con AMH <1.2 y AMH ≥ 1.2 , un 30% con AMH <1.2 y un 28,8% en AMH ≥ 1.2 , no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos por lo que no podemos confirmar la hipótesis planteada de achacar a la cantidad de reserva ovárica el éxito o fracaso de un tratamiento de reproducción asistida.

Los resultados obtenidos no coinciden con los hallazgos descritos en algunos estudios publicados en los que se vió que el porcentaje de embarazo fué superior en las pacientes con AMH ≥ 1.1 respecto a las pacientes con AMH <1.1 (43.38% vs. 36.36%), aunque tampoco fueron significativos $p=0.19$ (7).

Sin embargo cuando pasamos a analizar el impacto de la edad de la mujer en el éxito reproductivo en los tratamientos encontramos que la edad es un factor con gran impacto en el éxito o fracaso reproductivo, encontrando diferencias significativas ($p=0.016$) entre las mujeres <35 años con un porcentaje de embarazo del 48% y las de edad ≥ 35 años con un porcentaje de embarazo del 22.5%. Estos hallazgos pueden ser explicados por el mayor porcentaje de embriones con aneuploidias cromosómicas globales asociadas a la edad (10,11) y especialmente cuando hablamos de los cromosomas sexuales; dichos autores encontraron una correlación significativa con la edad materna y las aneuploidías 45XO ($p=0.017$) y 47XXY ($p=0.000$). Es decir, hay más embriones con un número anormal de cromosomas lo que explica los peores resultados reproductivos al disminuir el número de embriones cromosómicamente correctos.

Respecto al posible efecto del sobrepeso en los resultados reproductivos, varios estudios (13,14) han encontrado una relación con una menor tasa de recién nacido vivo por problemas de abortos, pero sobre todo en casos de obesidad con IMC >30 .

Otros autores (15) han asociado el la obesidad (IMC >30) con duraciones más prolongadas de la estimulación ovárica y una menor cantidad de óvulos en las punciones, y sin embargo los mismo autores, no encuentran diferencias si la paciente está en el orden de sobrepeso (IMC 25-29,9).

Otros autores (16) también insisten en los efectos negativos de la obesidad, tanto en la cantidad ovocitaria, como en la calidad ovocitaria y embrionaria e incluso en la receptividad endometrial por alteración en la expresión de genes relacionados con la con la implantación.

En nuestro estudio no pudimos ver el efecto negativo de un IMC ≥ 25 , ya que las tasas de embarazo encontradas eran similares a las pacientes con normopeso y por tanto no habiendo diferencias significativas, quizás debido a que el número de pacientes no era suficientemente elevado para poder dividir los IMC en sobrepeso (25-29) y obesidad (≥ 30).

Cuando pasamos a analizar los datos respecto al influjo del factor ovárico en los resultados reproductivos, nos encontramos con una tasa de embarazo inferior en las pacientes con patología ovárica, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Estos peores resultados reproductivos encontrados podrían estar relacionados con un menor porcentaje de fertilización ovocitaria, debida a una peor calidad de los óvulos cuando las pacientes tiene una patología como la endometriosis ovárica. Algunos autores encontraron diferencias significativas en la calidad ovocitaria ($p < 0.01$) en las pacientes con endometriosis (17). En estos casos, incluso hay autores que recomiendan en este grupo de pacientes una criopreservación ovocitaria como prevención del deterioro de su reserva ovárica sea por la evolución de la endometriosis o por las cirugías necesarias en algunos casos (19).

En nuestro estudio del factor uterino y la relación con los resultados reproductivos en tratamientos de fertilidad, pudimos ver el efecto negativo que ejerce dicha patología sobre los resultados, siendo estos estadísticamente significativos. En el caso del factor uterino, sabemos que múltiples patologías uterinas como la adenomiosis, que cambia la arquitectura del miometrio y función peristáltica del útero, los pólipos por su interferencia mecánica y los miomas submucosos pueden afectar a la implantación embrionario de forma mecánica así como cambios funcionales como inflamación crónica tiene un impacto negativo en los resultados reproductivos tras tratamientos de

fertilidad (21,22,23), aunque algunos autores relacionan los miomas más con un mayor riesgo de aborto (24) que con una baja fertilidad.

Al realizar el análisis estratificado tampoco encontramos que el nivel de AMH sea importante en los subgrupos de edad o patología uterina, por lo que consideramos que es la edad y estado óptimo del útero los 2 factores más importantes de cara a lograr embarazo.

Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones nos encontramos con el tamaño muestral no suficiente; no fue posible llegar a los 164 pacientes ya que no había suficientes en Moncloa. También la falta de algunos datos en la historia clínica.

Dentro de los sesgos, tendríamos que solamente se recogen los datos de pacientes tratadas con semen de donante; por lo que no se tiene en cuenta el factor masculino en el pronóstico reproductivo.

Principales aportaciones del estudio

El principal aporte del estudio fué el de ver que la reserva de óvulos (AMH) no es importante, tampoco el IMC o la presencia de factor ovárico, sin embargo tiene gran importancia de la edad de la mujer y del buen estado de su útero para los tratamientos de reproducción asistida y para la fertilidad presente o futura de las mujeres.

Tras analizar todos estos factores en los resultados reproductivos, en una población que cada vez retrasa más la fertilidad, o incluso que ni se la plantea, pensamos que podría ser interesante un *"Plan preventivo de la fertilidad de la mujer"* que incluya un screening a todas las mujeres en edades entre los 30 y 35 años compuesto por una valoración de: edad, factor uterino (ecografía ginecológica) como pilares fundamentales de deterioro de su fertilidad y al mismo tiempo una valoración ovárica (ecografía ginecológica), AMH e IMC como complemento al estudio, ya que les puede hacer reflexionar sobre su futura maternidad, sobre la opción de iniciar tratamientos de fertilidad o de posibles problemas futuros de fertilidad, pudiendo incluso ofrecerles un plan de preservación ovocitaria a aquellas pacientes que claramente deseen retrasar la maternidad para más allá de los 35 años. Todo ello con la idea de evitar futuros problemas de fertilidad, ya sea por vía natural o como en nuestro estudio, en

concreto en los tratamientos de reproducción asistida. Este plan podría ser incluido en las revisiones ginecológicas anuales de las mujeres, siendo los profesionales sanitarios del área de la ginecología los que deberían concienciar a las mujeres y facilitar ese asesoramiento en materia de fertilidad, prevención de la esterilidad y mejora de los resultados en los tratamientos de reproducción asistida.

El presente estudio busca mejorar el bienestar psicológico de las mujeres en edad fértil y prevenir la esterilidad futura con posibles programas de screening específicos en la materia que permitirían a las mujeres plantearse el tema de su fertilidad-maternidad con más conocimiento sobre su caso concreto.

Dificultades del estudio

Respecto a las dificultades del estudio, fue la selección de pacientes, ya que algunos no cumplían todos los criterios de inclusión y exclusión, reduciendo el tamaño muestral y limitando el poder estadístico del estudio.

A nivel personal como estudiante, una de las mayores dificultades fue gestionar el tiempo necesario para llevar a cabo todas las fases del trabajo (desde la extracción adecuada de datos, las búsquedas bibliográficas y el análisis estadístico, hasta la interpretación de los resultados). No obstante, a supuesto un valioso aprendizaje de cara a nuestra futura práctica profesional.

7. CONCLUSIONES

No se ha visto que tener un nivel de AMH $<1.2\text{ng/ml}$ esté relacionado con peores resultados en los tratamientos de reproducción asistida, por lo que no nos serviría como “test de fertilidad”.

El nivel de IMC tampoco se ha visto que esté relacionado con el éxito o fracaso reproductivo.

En cuanto al factor ovárico, no se ha visto que esté relacionado con el éxito o fracaso reproductivo.

En cambio, se ha visto que la edad de la mujer impacta negativamente en los resultados reproductivos.

La presencia del factor uterino afecta negativamente en los resultados reproductivos.

Es decir, que lo más importante es la edad del óvulo; que cuanto más joven sea la mujer formará un mayor cantidad de embriones cromosómicamente correctos y con una mayor capacidad de implantación; y que el factor uterino, es decir, que el útero que actúa de incubador del embrión esté en buenas condiciones para para que éste pueda anidar adecuadamente y dar un embarazo también es importante para los resultados reproductivos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Howard JA, Hart KN, Thompson TB. 1 Molecular Mechanisms of AMH Signaling. *Front Endocrinol*. 22 de junio de 2022;13:927824.
2. Russell N, Gilmore A, Roudebush WE. 2 Clinical Utilities of Anti-Müllerian Hormone. *J Clin Med*. 4 de diciembre de 2022;11(23):7209.
3. Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. 3 AMH and Its Clinical Implications. *J Obstet Gynecol India*. octubre de 2020;70(5):337-41.
4. Arkfeld C, Han E, Tal R, Seifer DB. 4 AMH predicts miscarriage in non-PCOS but not in PCOS related infertility ART cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 5 de abril de 2023;21(1):35.
5. Bunnewell SJ, Honess ER, Karia AM, Keay SD, Al Wattar BH, Quenby S. 5 Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. abril de 2020;113(4):818-827.e3.
6. INE GESTACIÓN [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?tpx=58492>
7. Vijay AS, Gopireddy MMR, Fyzullah S, Gollapalli P, Maheswar M, Rani U, et al. 7 Association Between AMH Levels and Fertility/Reproductive Outcomes Among Women Undergoing IVF: A Retrospective Study. *J Reprod Infertil [Internet]*. 23 de enero de 2022 [citado 9 de enero de 2025]; Disponible en: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/JRI/article/view/8453>
8. Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P, Fischer R, Andersen CY, Conforti A, et al. 8 The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. *Front Endocrinol*. 20 de noviembre de 2019;10:814.
9. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. 9 Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol*. 8 de mayo de 2019;10:281.

10. Li H, Mao Y, Jin J. 10 The correlation between maternal age and fetal sex chromosome aneuploidies: a 8-year single institution experience in China. *Mol Cytogenet.* diciembre de 2021;14(1):25.
11. Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, Petrov DA, Rabinowitz M. 11 Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism–based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril.* mayo de 2016;105(5):1307-13.
12. 12 INE OBESIDAD [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/ICV/dim3/&file=33102.px>
13. Aydogan Mathyk B, Quaas AM. 13 Obesity and IVF: weighing in on the evidence. *J Assist Reprod Genet.* febrero de 2021;38(2):343-5.
14. Hoek A, Wang Z, Van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. 14 Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril.* septiembre de 2022;118(3):456-62.
15. Broughton DE, Moley KH. 15 Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* abril de 2017;107(4):840-7.
16. Ferrell EL, Choudhry AA, Schon SB. 16 Obesity and In Vitro Fertilization. *Semin Reprod Med.* julio de 2023;41(03/04):87-96.
17. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. 17 Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* diciembre de 2017;10(1):43.
18. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, et al. 18 A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res.* septiembre de 2021;154(3):446-54.
19. Gazzo I, Moffa F, Ferrero S. 19 Fertility preservation in women with endometriosis: Oocyte cryopreservation and other techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* julio de 2024;95:102503.

20. Salhah H, Bonny A, Benedict J, Nahata L. 20 Fertility Perspectives and Concerns in Adolescents With PCOS Compared to Controls. *J Adolesc Health*. noviembre de 2024;75(5):836-41.
21. Munro MG. 21 Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril*. abril de 2019;111(4):629-40.
22. Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, Klebanoff JS, Rahman S, Sharara FI. 22 Adenomyosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. mayo de 2022;39(5):1027-31.
23. Balulescu L, Brasoveanu S, Pirtea M, Grigoras D, Secoşan C, Olaru F, et al. 23 The Impact of Laparoscopic Myomectomy on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *J Pers Med*. 25 de marzo de 2024;14(4):340.
24. Selntigia A, Molinaro P, Tartaglia S, Pellicer A, Galliano D, Cozzolino M. 24 Adenomyosis: An Update Concerning Diagnosis, Treatment, and Fertility. *J Clin Med*. 3 de septiembre de 2024;13(17):5224.
25. Chu Z, Jia L, Dai J, Wu Q, Tian F, Bai S. 25 Effects of different treatment methods on clinical efficacy and fertility outcomes of patients with adenomyosis. *J Ovarian Res*. 12 de enero de 2024;17(1):16.

9. ANEXOS

1. Anexo 1: Tabla de selección y descripción de variables

a. Tabla de variables:

Tabla 1: Descripción de las variables incluidas en el estudio		
<u>VARIABLES</u>	<u>CATEGORÍA/ UNIDAD DE MEDIDA</u>	<u>EXPLICACIÓN</u>
<u>Principales</u>		
AMH <1,2ng/ml	AMH <1,2ng/ml / ≥1,2ng/ml (9) , nominal dicotómica 18/05/2025 7:26:00	Valorados los resultados según los datos recopilados de los pacientes incluidos en el estudio
Embarazo	Cualitativa nominal dicotómica (si/no)	Valorados los resultados según los datos recopilados de los ciclos de tratamientos realizados
<u>Secundarias</u>		
Edad ≥35 años	Cualitativa nominal dicotómica (si/no) ≥35/<35	Valorados los resultados según los datos recopilados de los pacientes incluidos en el estudio
Patología uterina	Cualitativa nominal dicotómica (si/no)	Valorados los resultados según los datos recopilados de los pacientes incluidos en el estudio
Patología ovárica	Cualitativa nominal dicotómica (si/no)	Valorados los resultados según los datos recopilados de los pacientes incluidos en el estudio
Sobrepeso (IMC ≥25)	Cualitativa nominal dicotómica (si/no) ≥25 /<25	Valorados los resultados según los datos recopilados de los pacientes incluidos en el estudio

2. Anexo 2: Conformación del comité



TFG046-24_HLA

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Asociación del bajo nivel de hormona antimülleriana (<1,2ng/ml) y el pronóstico reproductivo en pacientes que han realizado tratamientos con semen de donante".

Documentos con versiones:

PROTOCOLO Versión 1.0, 05 de Julio de 2024

Investigador Principal: CARMEN SEGURA GONZALEZ

Servicio: Ginecología

Centro: Hospital HLA Moncloa

Estudiante:

- NEREA FERNANDEZ MANDIOLA. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Etica de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 25/08/2024

Dr. Javier Bécares Martínez
Presidente CEImFJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.