



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ANGELES PEDREGAL

CORRELACIÓN ENTRE HORMONA
LUTEINIZANTE Y HORMONA
ANTIMÜLLERIANA EN PACIENTES
SOMETIDAS A CICLOS DE REPRODUCCIÓN
ASISTIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A:

DRA. STEPHANIE DEL ROSARIO MORENO MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES

1

CD. MX
NOVIEMBRE DE 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	PAGINA
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVO	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
SUJETOS DE ESTUDIO	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
RESULTADOS	13
GRÁFICAS	14
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA	28

**CORRELACIÓN ENTRE HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y HORMONA
LUTEINIZANTE**

Dedicatorias

A Dios, por fortalecer mi corazón y guiar mi camino.

A mis padres por ser coautores y cómplices de cada alegría, por su gran ejemplo y amor incondicional; por sus palabras sabias en los momentos adversos, por inculcarme el compromiso, dedicación y fortaleza.

Las palabras nunca serán suficientes para testimoniar el orgullo de ser su hija. Mi agradecimiento infinito por todas las posibilidades que me han brindado.

A ustedes mi mayor reconocimiento y gratitud.

Al resto de la familia por ser parte importante de mi formación, gracias por su apoyo y su cariño.

A mis maestros quienes con sus sabios conocimientos supieron formarme adecuadamente para asumir el compromiso de esta especialidad y ejercerla con empeño y dedicación.

Tesis de Especialidad Biología de la Reproducción Humana
"CORRELACIÓN ENTRE HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y HORMONA LUTEINIZANTE"
"

CORRELACIÓN ENTRE HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y HORMONA LUTEINIZANTE

Profesor Titular y asesor de tesis:
Godoy Morales Héctor Salvador

Co-asesor de tesis: Dr. José Manuel Lozano Sánchez

Alumno: Moreno Martínez Stephanie del Rosario

Lugar donde se realizó el estudio:
Unidad de Medicina Reproductiva, Hospital Ángeles Pedregal.
Camino Santa Teresa 1055-129 y 701, Colonia Héroes de Padierna, Tlalpan.
CP 10700, México, DF.
Teléfono: 56525669
e-mail: stephaniemoreno@hotmail.com

RESUMEN

Existen múltiples marcadores para insuficiencia ovárica como los niveles de FSH, la cuenta de folículos antrales y AMH. Sin embargo, los niveles de FSH, estradiol e inhibina β tienen valor predictivo limitado para la presencia de reserva ovárica en las pacientes con POI lo que puede desarrollar folículos hasta la fase antral, siendo la AMH un indicador de decremento dependiente a la edad después de los 30 años. En ciertos estudios se ha demostrado mayor especificidad de LH en cuanto a diagnóstico de POI mientras que la AMH no muestra ninguna superioridad para diferenciar grupos con elevación de FSH y mujeres con POI. (Massin N, 2004)

Objetivo. Investigar si los niveles séricos de hormona anti-mülleriana se relaciona con los niveles de hormona Luteinizante en día 2, sustentando el uso de LH recombinante en aquellas mujeres en ciclos de reproducción asistida.

Material y Métodos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de cohorte. Se incluyeron pacientes que acudieron a evaluación inicial de la pareja infértil y se recolectó el perfil hormonal basal en día 2 durante el periodo de Enero del 2010 a Diciembre de 2015. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva. Se consideró p estadísticamente significativa un valor menor de 0.05.

Resultados. Del total de perfiles hormonales, n=453, se encontró correlación significativa 0.117 entre los niveles de hormona luteinizante y hormona antimülleriana.

Conclusiones. En nuestro estudio, se logra correlacionar el nivel basal de hormona antimülleriana con hormona luteinizante demostrando su significancia para evaluar y caracterizar pacientes con reserva ovárica limitada.

INTRODUCCIÓN

La hormona antimülleriana (AMH) es una glucoproteína dimérica miembro del factor transformador de crecimiento β (TGF- β), producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños del ovario, con declinación de acuerdo a edad, por lo que es considerada un marcador promotor de la reserva ovárica (Josso N, 2006).

Aparece en forma sérica después del nacimiento, incrementa durante la pubertad y disminuye progresivamente en paralelo conforme al envejecimiento ovárico. (Knauff EA, 2009).

Esta tiende a elevarse en pacientes con ovario poliquístico, la cual es considerada la causa más frecuente de anovulación, hiperandrogenismo e infertilidad en mujeres jóvenes. (Dewailly D, 2011). En estas pacientes pueden encontrarse elevaciones de hasta 5 veces en líquido folicular de aquellos hiperestimulados vs. controles normoovulatorios. (Piltonen T, 2005).

El nivel de AMH tiende a relacionarse con la severidad del síndrome de ovarios poliquísticos, cursando con elevación en los niveles de LH, testosterona, o insulina así como un incremento en el número de folículos antrales o volumen ovárico (Eldar-Geva T, 2005), (Rosenfield RL, 2012). Los niveles de AMH tienden a ser mayores en pacientes con amenorrea que en oligomenorrea, lo que refleja mayor disrupción en la foliculogénesis y en la función de las células de la granulosa del ovario. (Catteau-Jonard S, 2008).

Varios estudios han demostrado que los niveles de AMH en día 3 pueden predecir de forma segura la respuesta ovárica a las gonadotropinas y determinar la posibilidad de lograr embarazo en ciclos de Fertilización in vitro (FIV) (Fallat ME, 1997).

La evidencia tiende a ser inconsistente, y de acuerdo a datos acumulativos de estudios in vitro e in vivo se sugiere que la LH estimula la producción de AMH (Pellatt L, 2007). La estimulación directa de LH en células de la granulosa aisladas de folículos antrales vs. las de ovarios no estimulados demostraron una producción incrementada de AMH de aproximadamente 4 veces en mujeres con ovarios poliquísticos (Pierre A, 2013). Esta respuesta a su vez se ha demostrado en la estimulación células de la granulosa de mujeres oligo/anovulatorias con síndrome de ovario poliquístico vs. células de la granulosa de ovarios normales (Bungum L, 2013).

En estas pacientes se ha determinado cierta variación en la producción hormonal, con covariación positiva entre AMH y LH, así como secreción circadiana tendiendo a falla en su producción durante la noche de acuerdo a los controles establecidos (Nardo LG).

En el caso de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura, definida como menopausia antes de los 40 años de edad, afectando 1% de las mujeres menores de 40 años y 0.1% menores de 30 años, (Soules MR, 2001), la falla ovárica incipiente o edad reproductiva tardía describe un subgrupo caracterizado por elevación de FSH con ciclos menstruales regulares, precediendo la aparición de ciclos irregulares y transición a la menopausia en 3 a 10 años y puede considerarse con el signo inicial de envejecimiento ovárico en mujeres jóvenes. (Méduri G, 2007).

Se han utilizado múltiples marcadores para insuficiencia ovárica como los niveles de FSH, la cuenta de folículos antrales y AMH. Sin embargo, los niveles de FSH, estradiol e inhibina β tienen valor predictivo limitado para la presencia de reserva ovárica en las pacientes con POI lo que puede desarrollar folículos hasta la fase antral, siendo la AMH un indicador de decremento dependiente a la edad después de los 30 años. En ciertos estudios se ha demostrado mayor especificidad de LH

en cuanto a diagnóstico de POI mientras que la AMH no muestra ninguna superioridad para diferenciar grupos con elevación de FSH y mujeres con POI (Massin N, 2004).

Mientras que factores como la AMH disminuyen, otros factores previamente asociados a estadios perimenopáusicos como la FSH, inhibina β o niveles de estradiol al parecer no cambian significativamente con la edad, por lo que se consideran de valor limitado para predecir la reserva ovárica en pacientes con POI. Los niveles de FSH elevados son un punto clave de aumento en la edad reproductiva siendo un predictor de transición a la menopausia mientras que la AMH se reporta útil como marcador de la cuenta folicular (La Marca A, 2006).

Se ha demostrado que al caer la AMH a niveles indetectables, la menopausia se presenta en 5 años, siendo un mejor marcador de reserva ovárica que la edad u otros marcadores séricos por su estabilidad pese a anticoncepción hormonal, ciclo menstrual o embarazo, debido a su capacidad de ser determinada en cualquier momento (de Koning CH, 2008).

OBJETIVO

Investigar si los niveles séricos de hormona anti-mülleriana se relaciona con los niveles de hormona Luteinizante en día 2, sustentando el uso de LH recombinante en aquellas mujeres en ciclos de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETOS DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de cohorte. Se incluyeron 453 pacientes del sexo femenino que acudieron a evaluación inicial de la pareja infértil y se recolectó el perfil hormonal basal en día 2 durante el periodo de Enero de 2010 a Diciembre de 2015, en la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal (HAP).

EVALUACIONES HORMONALES

La determinación de AMH se realizó mediante ELISA de segunda generación (A16507; Immunotech Beckman Coulter Laboratories, Villepinte, France) La sensibilidad analítica de este ensayo es 0.16 ng/mL. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron de $\leq 12.3\%$ y $\leq 14.2\%$ respectivamente. En el día 2 del ciclo menstrual se obtuvieron los niveles séricos de LH, FSH y estradiol utilizando inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva. Se describieron porcentajes, frecuencias y cálculos de medidas de dispersión. Las variables numéricas y nominales se valoraron con la prueba de t de student. Se consideró p estadísticamente significativa un valor menor de 0.05.

RESULTADOS

Del total de perfiles hormonales, n=453, con edad de entre 17 y 48 años; media de 37 años. Se encontraron valores mínimos de AMH a 0.14 y máximo de 7.7, con una media de 2.29, en cuanto a la hormona luteinizante, el valor mínimo fue de 1.89 , con un máximo de 88.6 y una media de 3.99. De FSH, el nivel mínimo de 1.46, media de 35.2 y máximo de 95, estradiol de 0 con una media de 35.2 y valor máximo de 95. La prolactina basal fue de 6.83 a 82 y un valor medio de 16.

Se realiza correlación de Pearson entre los niveles hormonales de día 3 , siendo esta significativa (0.117) entre hormonas luteinizante y hormona antimülleriana.

Tabla 1. Perfil hormonal basal (Día 2).

	Mínimo	Máximo	Media
AMH	0.14	7.7	2.29
LH	1.89	88.6	3.99
FSH	1.46	75.0	9.76
Estradiol	0	95.0	35.2
Prolactina	6.83	82.0	16.0
TSH	0.02	16.9	2.77
Progesterona	0.08	15.0	2.67

Gráfica 1. Distribucion de casos de acuerdo a edad.

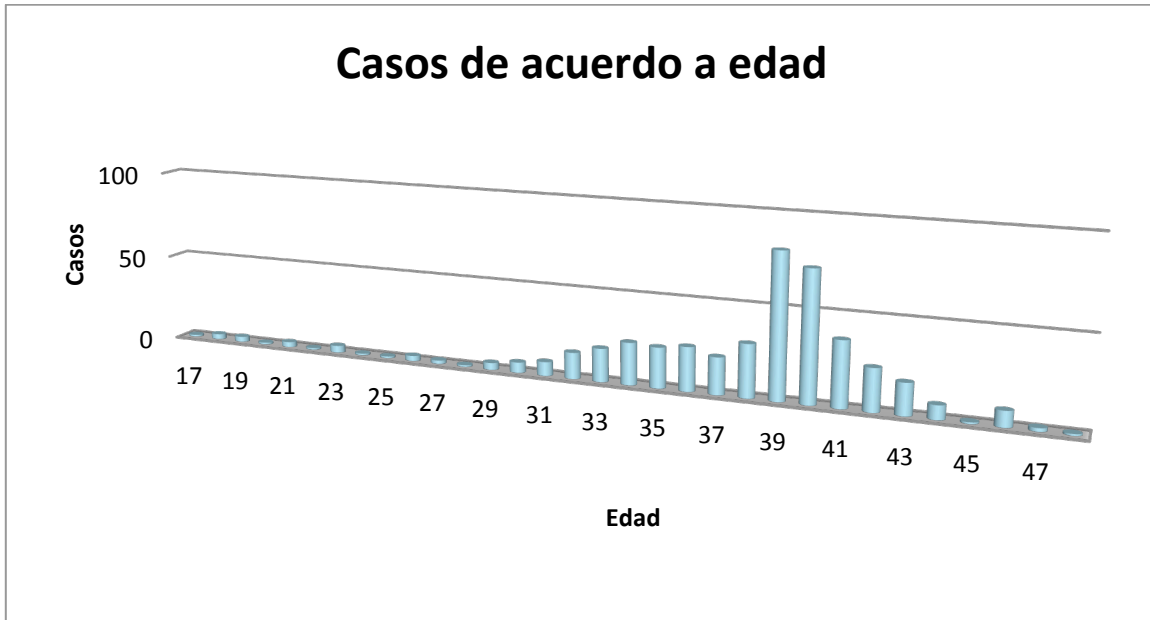
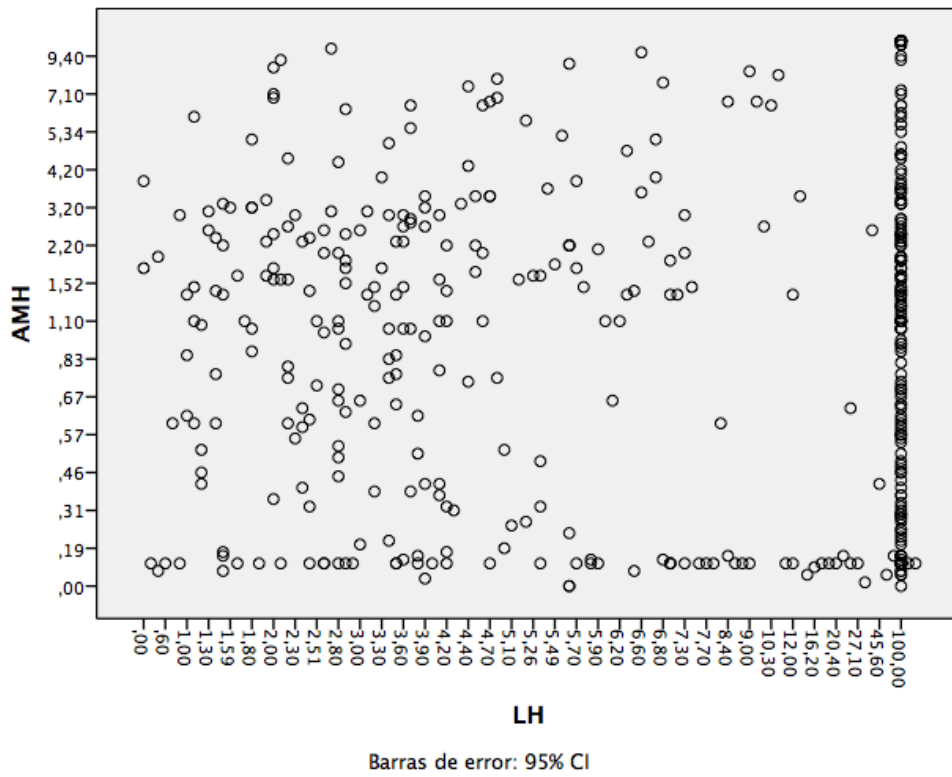


Tabla 2. Correlaciones entre hormona antimülleriana y hormona luteinizante.

CORRELACIONES			
		AMH	LH
AMH	Correlación	1	.117*
	Pearson		.011
	Sig. (2-colas)N	453	453
LH	Correlación	.117	1
	Pearson	.111	
	Sig. (2-colas)N	453	453

*** Correlación significativa al nivel 0,05 (2-colas).**

Gráfica No. 2 Dispersión de correlación entre AMH y LH.



DISCUSIÓN

La determinación de AMH es una herramienta prometedora en muchos aspectos de la ginecología, siendo el marcador más importante para distinguir pacientes con elevación de FSH y POI, sin embargo los niveles de LH parecen ser mejores para realizar discriminación en estas entidades.

La LH sérica es un método común de diagnóstico aunque el conocimiento de su implicación práctica se encuentra limitado. El modelo de 2 células / 2 gonadotropinas evalúa que la LH estimula la conversión de colesterol a andrógenos en la célula de la teca y paralelamente la FSH estimula la aromatización de andrógeno a estrógeno en células de la granulosa. La falta de gonadotropinas estimulantes o la falta de respuesta en células blanco ováricas resulta en hipogonadismo. (Sowers MR, 2008) Mientras que en unas pacientes sólo se eleva la FSH, en otras los niveles de LH tienden a elevarse, observándose una disminución del estradiol acompañado de síntomas de privación de estrógeno y amenorrea secundaria.

En este modelo, se explica el requerimiento de la colaboración de células de la teca y granulosa, observándose que en el grupo con elevación de FSH puede representar una fase inicial de POI en el cual existen células de la granulosa insuficientes, con elevación progresiva de LH debido a alteración en la función de las células de la Teca (Broekmans FJ).

CONCLUSIONES

Diversos estudios han demostrado que el nivel sérico de hormona antimülleriana es el mejor marcador de reserva ovárica, presentando ventajas técnicas respecto a otros métodos para la evaluación folicular, entre ellas su estabilidad aun bajo tratamiento anticonceptivo, durante el ciclo menstrual e incluso durante embarazo. Los niveles séricos de LH son un método diagnóstico común, con implicaciones limitadas hasta este momento; sin embargo, se ha evidenciado su elevación en aquellas pacientes con insuficiencia ovárica prematura, por lo que es útil como estudio de discriminación en algunas pacientes. En nuestro estudio, se logra correlacionar el nivel basal de hormona antimülleriana con hormona luteinizante demostrando su significancia para evaluar y caracterizar pacientes con reserva ovárica limitada.

Referencias

1. La Marca A, P. M. (2006). Serum anti-mullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* (85), 1547-1549.
2. Catteau-Jonard S, J. S. (2008). Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (93), 4456–4461.
3. Broekmans FJ, K. E. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Endocrinol Metab* , 2007 (18), 58-65.
4. Bungum L, F. F. (2013). The circadian variation in anti-Mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome differs significantly from normally ovulating women. *PLoS One* (8), e68223.
5. de Koning CH, M. J. (2008). The endocrine and follicular growth dynamics throughout the menstrual cycle in women with consistently or variably elevated early follicular phase FSH compared with controls. *Hum Reprod* (23), 1416-1423.
6. Dewailly D, G. H. (2011). Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* (26), 3123–3129.
7. Eldar-Geva T, M. E. (2005). Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod.* (20), 1814–1819.
8. Fallat ME, S. Y. (1997). Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril* (67), 962–965.

9. Josso N, P. J. (2006). Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006 , 3, 347-358.
10. Knauff EA, E. M. (2009). Dutch Premature Ovarian Failure Consortium. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* (94), 786–92.
11. Massin N, G. A. (2004). Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod* (19), 2555-2560.
12. Méduri G, M. N. (2007). Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* (22), 117-123.
13. Nardo LG, Y. A. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* , 2009 (24), 2917– 2923.
14. Pellatt L, H. L. (2007). Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* (92), 240-245.
15. Piltonen T, M.-P. L. (2005). Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* (20), 1820 –1826.
16. Pierre A, P. M. (2013). Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* (28), 762-769.
17. Rosenfield RL, W. K. (2012). Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertil Steril.* (98), 242-249.
18. Soules MR, S. S. (2001). Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* (76), 874-878.

19. Sowers MR, E. A. (2008). Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* (93), 3478-3483.