

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**UTILIDAD DE LA HORMONA
ANTIMÜLLERIANA COMO BIOMARCADOR
DE FERTILIDAD EN MUJERES CON DESEO
CONCEPCIONAL EN ATENCIÓN PRIMARIA**

Alumno: BEATRIZ OROZCO CARRATALÁ

Tutor: CONCHA CARRATALÁ MUNUERA

Titulación: Medicina

Curso: 2017-2018

Beatriz Orozco Carratalá:



Concepcion CARRATALÁ MUNUERA



Aspectos preliminares

▪ RESÚMEN:

INTRODUCCIÓN:

La edad gestacional está aumentando progresivamente, y con ella la preocupación por la infertilidad. Recientemente se ha establecido una asociación entre bajos niveles de hormona antimülleriana (AMH) en sangre con una baja reserva ovárica (BRO). El potencial de este biomarcador como predictor de fertilidad natural es todavía incierto.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es evaluar si existe una asociación entre niveles bajos de AMH y la incidencia de embarazo en mujeres de 30-44 años de edad sin antecedentes de infertilidad.

El objetivo secundario es analizar si existe una relación dosis-respuesta. Si la frecuencia de embarazos, es mayor en las mujeres con cifras mayor o igual a 0,7ng/ml

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional analítico de cohortes prospectivo. Se ha calculado un tamaño muestral de 536 pacientes entre 30-44 años sin historia de infertilidad. Se establecerán dos grupos expuesto y no expuesto en función de los niveles de AMH para comparar la incidencia de embarazo en ambos grupos durante 6 y 12 meses de seguimiento.

APLICABILIDAD

Cada vez son más frecuentes las consultas sobre fertilidad. Para abordar el problema es necesario crear estrategias individualizadas para cada pareja. La medición de AMH como método de cribado desde AP permitiría detectar en población sana mujeres infértiles para iniciar tratamientos individualizados de manera precoz. Se recomienda crear desde AP una consulta de consejo reproductivo para informar y analizar los factores de riesgo, proporcionar alternativas en caso de querer retrasar la edad gestacional o detectar signos de alarma para iniciar estudios dirigidos.

▪ **PALABRAS CLAVE:**

- “Hormona Anti-mülleriana”
- “Reserva Ovárica”
- “Infertilidad, Femenina”
- “ Medicina de Familia”
- “Atención Primaria”
- “Salud Reproductiva”

▪ **ABSTRACT:**

INTRODUCTION:

Gestational age is progressively increasing and with it the concern for infertility. Recently an association has been established between low levels of serum antimüllerian hormone (AMH) with low ovarian reserve (BRO) . The potential of this biomarker as a predictor of natural fertility is still uncertain.

OBJECTIVES

The main objective of the study is to evaluate if there is an association between low levels of serum AMH and the incidence of pregnancy in women of 30-44 years of age with no history of infertility.

The secondary objective is to analyze if there is a dose-response relationship. If the frequency of pregnancies is higher in women with values greater than or equal to 0.7ng/ml

MATERIAL AND METHODS:

Analytical observational study of a prospective cohort. A sample size of 536 patients between 30-44 years without a history of infertility was calculated. Two exposed and unexposed groups will be established based on AMH levels to compare the incidence of pregnancy in both groups during one year of follow-up.

APPLICABILITY

Fertility consultations are increasing. To solve the problem it is necessary to create individualized strategies for each couple. The measurement of AMH as a method of screening from AP would allow the detection in a healthy population of infertile women to initiate early individualized treatments. It is recommended to create a reproductive

advice from AP to inform and analyze the risk factors, provide alternatives in case of wanting to delay gestational age or detect signs of alarm to initiate directed studies.

▪ **KEY WORDS:**

- “*Anti-Mullerian hormone*”
- “*Ovarian Reserve*”
- “*Infertility, Female*”
- “Family medicine”
- “Primary care”
- “Reproductive health”



ÍNDICE:

Aspectos preliminares

- RESUMEN / PALABRAS CLAVE 2
- ABSTRACT / KEY WORDS 3

Cuerpo del TFM

- INTRODUCCIÓN 6
- HIPÓTESIS 10
- OBEJTIVOS 10
- METODOLOGÍA 10
 - Diseño 10
 - Seguimiento 10
 - Sujetos 10
 - Tamaño muestral y procedimiento 11
 - Variables de estudio 12
 - Recogida de variables 12
 - Análisis de datos- 13
 - Dificultades y limitaciones 13
- PLAN DE TRABAJO 14
- ASPECTOS ÉTICOS 22
- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS 22
- RESULTADOS 27
 - Justificación del proyecto 27
 - Viabilidad del proyecto 29
 - Capacidad del proyecto de abordar los objetivos 30
- PRESUPUESTO 30
-  Bibliografía 31
-  Anexos 36
 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO 36
 2. CUADERNILLO RECOGIDA DE DATOS DEL MÉDICO 40
 3. DIARIO PERSONAL DE LA PACIENTE 42

Cuerpo del TFM

▪ INTRODUCCIÓN

La edad gestacional se ha visto cada vez más retrasada en nuestra sociedad.¹⁻⁸ Por otro lado, se ha visto que la reserva ovárica (RO) disminuye con la edad¹⁻⁸, aumentando así la preocupación por el riesgo de infertilidad².

Según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF)⁹, “La esterilidad se define como la incapacidad para concebir tras uno o dos años de exposición al embarazo con un número adecuado de relaciones sexuales, 2 ó 3 cada semana (Evidencia 2b), sin protección anticonceptiva adicional. Este criterio de seguimiento puede ser de 1 año (SEF, SEGO, Sociedad Americana Fertilidad, NICE) o de 2 años (OMS, Sociedad Europea de Embriología y Reproducción o la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología). En mujeres de más de 35 años, y sobre todo a partir de los 38 años, el período de seguimiento puede limitarse a 6 meses, porque disminuyen las posibilidades de concebir no sólo de forma natural, sino también con técnicas de reproducción asistida (Recomendación grado A; Nivel de Evidencia 2).”⁹

La diferencia entre esterilidad e infertilidad es que la primera se refiere a la incapacidad para concebir y la segunda, a la incapacidad para llevar un embarazo a término.³ Actualmente existe una tendencia de englobar ambos conceptos dentro del término de infertilidad³.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰, en un estudio realizado en 8500 parejas infértiles en países desarrollados, se atribuyeron los siguientes factores de infertilidad: causa femenina 37%, causa masculina 8% y causa mixta un 35% (**Figura 1**) En el resto de parejas se consideró que la infertilidad fue por causa desconocida o se quedaron embarazadas durante el estudio. Es importante destacar que hasta un 20% de las parejas infértiles no encuentran la causa.

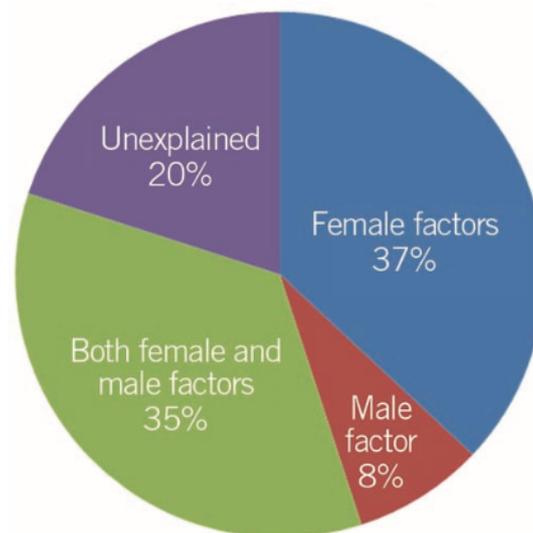


Figura 1. Causas de Infertilidad

Se estima que la probabilidad de embarazo en una pareja heterosexual sana en edad reproductiva es del 20% cada mes ^{3,9}. El 85% de las parejas en estas condiciones consiguen embarazo en el primer año de búsqueda. ^{3,9} La capacidad reproductiva varía con la edad ¹⁻⁹, siendo máxima entre los 20-30 años, disminuyendo progresivamente de 30-35 años y reduciéndose de manera marcada después de los 35; a los 40 años la probabilidad de embarazo por ciclo es menor del 5%. ^{3,9,11}

En las mujeres, se nace con un número fijo de folículos primordiales, estos permanecen en un estado latente hasta la pubertad ^{2,4,5,11}. La cantidad y calidad de los folículos primordiales constituye la reserva ovárica (RO) ^{2,4,5,11}. Durante la pubertad se observa un pequeño pico en la producción de AMH, seguido por un gran pico de secreción entre los 23-25 años, que corresponde a la etapa más fértil de una mujer ¹¹. Después de esto, los niveles de AMH decaen lentamente hasta que la hormona se vuelve indetectable durante la menopausia. ^{4,5,11}

El estudio de la AMH se introdujo hace más de 15 años ²; sin embargo aun no existe una estandarización internacional sobre sus valores de referencia ²⁻¹¹ y los clínicos deben guiarse por los valores de su laboratorio ^{2-11,12}. La AMH es una hormona proteínica miembro de la familia del factor transformante de crecimiento beta ²⁻¹³. Es secretada mayormente por las células de la granulosa de los folículos en el ovario. ²⁻¹³ Se utiliza para medir la cantidad de ovocitos, ya que no existe ningún test que evalúe la calidad de los mismos ²⁻¹³. La AMH se ha establecido como un buen predictor de la reserva ovárica ¹⁻¹³. Se ha visto que los niveles de AMH son dependientes de la edad, pudiendo establecerse como un indicador de la edad ovárica y predictor de la edad de menopausia ¹⁻

^{6,11-13}. Además su expresión varía mínimamente entre ciclos, lo que la diferencia de otros marcadores de fertilidad como la hormona estimulante de folículos (FSH)^{1-7,12,11}. Estos hallazgos podrían tener gran repercusión en AP para estimar la fertilidad de pacientes sanas e individualizar el consejo reproductivo.

En la actualidad la AMH es utilizada en técnicas de reproducción asistida para controlar la respuesta de los ovocitos a la estimulación hormonal ^{1-7,9}. Desempeña un papel importante también en las técnicas de preservación de la fertilidad ^{2,4,9,11,14}. Estas técnicas se ofertan principalmente a las mujeres con posible riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva asociada a exposición a tratamientos gametotóxicos o a procesos patológicos con riesgo acreditado de fallo ovárico prematuro ^{2,4,9,11,14}. Entre ellas se encuentra la criopreservación ovárica, que consiste en la congelación de óvulos para posponer la capacidad reproductiva de la mujer el tiempo que desee, conservando su calidad en el tiempo. ^{1-4,9,11,14}. A medida que éstas técnicas mejoran, se plantea la posibilidad de aplicarlas en mujeres jóvenes sanas con niveles de AMH bajos, o aquellas que no tengan una relación sentimental estable y quieran retrasar su edad gestacional. ^{2,9,14} La medición de AMH podría tener utilidad para individualizar las estrategias de tratamiento en estas pacientes^{11,12,14}.

A medida que las mujeres retrasan la edad gestacional a partir de los 30 años, habrá una gran demanda de especialistas en fertilidad para dar un consejo apropiado e individualizado a las mujeres con baja reserva ovárica (BRO). ^{2,14} La medición de AMH puede ayudar a predecir qué mujeres tienen mayor riesgo de una RO inapropiadamente baja para la edad de la paciente.^{2,12,14} Con el aumento de protocolos de prevención y educación para la salud, las mujeres pueden acordar con sus médicos el momento deseado para la gestación.^{2,13,14}

El potencial de este biomarcador como predictor de poder reproductivo es incierto ¹⁻¹⁴. Que una mujer conozca que tiene una baja reserva ovárica puede influir en sus decisiones de vida y gestacionales ^{2,14}. Muchas mujeres están interesadas en conocer su capacidad de concebir y se realizan tests de fertilidad a población no infértil ¹. El valor de AMH como predictor de embarazo ha sido estudiado en varios trabajos, que mostraron resultados inconsistentes ^{1,2,5,7,8}. A pesar de la falta de evidencia, los biomarcadores de reserva ovárica están siendo utilizados como “tests de fertilidad” ¹. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una asociación directa entre los niveles de AMH y la probabilidad de gestación. ¹⁻¹⁴

Wang et al,¹⁵ estudió en mujeres entre 34-41 años que los niveles altos de AMH se asocian con mayor oportunidad de embarazo. Martyn et al² recomiendan realizar el test de AMH para individualizar el consejo a una mujer sobre cuándo empezar a crear una familia y no utilizar únicamente la edad como factor determinante.²

Por otro lado, Steiner et al¹, en un estudio de cohortes prospectivo no encontraron asociación entre bajos niveles de AMH y una reducción de fertilidad. Debido a la falta de evidencia sobre su eficacia, en general no se recomienda realizar cribado de fertilidad a través de la medición de AMH en población sana, ya que supone un impacto ético y clínico complejo que no ha sido bien estudiado^{2,7,9,11}. Además requiere someter a la paciente a un estrés adicional.^{7,8}

Por tanto, los trabajos existentes hasta el momento, se han centrado principalmente en estudiar la población infértil con el fin de mejorar las técnicas de reproducción asistida.^{6,8,16-20} Los estudios de AMH en población sana son pocos o con resultados inconsistentes²¹, además ninguno se centra en el ámbito de AP. Son necesarios más estudios para definir el papel de la AMH en la práctica clínica como prueba de cribado del riesgo de infertilidad.

En la última actualización de 2018 del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC)²², existe un apartado que hace referencia al programa de actividades preventivas en la mujer. De las actividades que se propone realizar en la consulta de AP, ninguna hace referencia a la prevención y detección de la pareja infértil. La prevención y promoción de salud reproductiva es clave para abordar el problema de infertilidad.²³⁻²⁶ Las grandes demoras para técnicas de reproducción asistida en la sanidad pública evidencian la necesidad de la integración de la AP en el abordaje de la esterilidad.²⁵ Los médicos de AP tienen un papel importante en la prevención de la infertilidad a través de la educación de pacientes, controlando factores de riesgo, enfermedades crónicas que afecten a la fertilidad y monitorizando y tratando causas prevenibles.²⁶

La creación de una consulta de consejo reproductivo en AP es una buena opción para prevenir problemas asociados con infertilidad e individualizar el plan gestacional de cada pareja.²³⁻²⁶ Si la determinación de la AMH tuviera buena capacidad predictiva de la capacidad reproductiva de la mujer se podría emplear en esta consulta como un elemento fundamental en la valoración pre-concepcional de la pareja que desea tener hijos.

▪ **HIPÓTESIS**

Los niveles bajos en sangre de AMH en mujeres sin antecedentes de infertilidad se asocian con una reducción de la fecundidad, pudiendo utilizarse como método de cribado de la infertilidad desde AP.

▪ **OBJETIVOS**

El objetivo principal del estudio es evaluar si existe una asociación entre niveles bajos de AMH y la incidencia de embarazo en mujeres de 30-44 años de edad sin antecedentes de infertilidad.

El objetivo secundario es analizar si existe una relación dosis-respuesta. Si la frecuencia de embarazos, es mayor en las mujeres con cifras mayor o igual a 0,7ng/ml.

▪ **MATERIAL Y MÉTODOS**

➤ **Diseño**

Estudio observacional analítico de cohortes prospectivo multicéntrico en mujeres entre 30-44 años de edad sin antecedentes de infertilidad. Se establecerán dos grupos mediante una técnica de muestreo aleatorio simple, en función de los niveles de AMH para comparar la incidencia de embarazo en ambos grupos durante un año de seguimiento. Siendo el factor de estudio los niveles de AMH, el criterio de evaluación será la existencia de embarazo y la población de estudio mujeres en edad fértil, sin antecedentes de infertilidad.

➤ **Seguimiento**

El seguimiento se realizará mediante consultas mensuales y tendrá una duración total de un año. Se analizarán los datos obtenidos a los 6 y a los 12 meses por riesgo de abandono de aquellas pacientes que no obtengan embarazo de manera natural.

➤ **Sujetos**

En una cohorte de 536 pacientes, se establecerán dos grupos en función de los niveles de AMH para comparar la incidencia de embarazo en ambos grupos. El grupo de AMH baja (<0.7 ng/ml) lo formarán 268 pacientes (grupo expuesto), el grupo de AMH normal (> o igual 0.7 ng/ml) lo formarán 268 pacientes (grupo no expuesto). Se compararán ambos grupos a los 6y a los 12 meses de seguimiento.

Se han establecido unos criterios de inclusión que incluye a mujeres entre 30 y 44 años con pareja sexual masculina estable intentando concebir durante un periodo menor o igual a 4 meses. Se han establecido unos criterios de exclusión para descartar a aquellas

pacientes con antecedentes de esterilidad o infertilidad diagnosticada en algún miembro de la pareja o uso de técnicas de reproducción asistida en el pasado, esterilización de algún miembro de la pareja, síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), endometriosis diagnosticada quirúrgicamente (EM) o antecedentes de tratamiento quimioterápico o radioterápico, así como antecedentes oncológicos en algún miembro de la pareja.

Un total de 536 mujeres serán captadas en consultas de AP del área Noroeste de la Comunidad de Madrid, España. Se entregará y firmará por la mujer incluida en el estudio un consentimiento informado obligatorio previo a la participación en el estudio.

➤ Tamaño muestral y procedimiento

El Hospital de referencia será la Fundación Jiménez Díaz (FJD). Se utilizarán los valores del laboratorio de este centro para la medición de AMH, con el objetivo de unificar los resultados y evitar costes adicionales, ya que el trabajo se realiza dentro del contexto de la práctica clínica habitual. Se han establecido como valores normales los niveles de AMH entre 0.7-2.3 ng/ml. Estos valores se han tenido en cuenta para realizar el cálculo del tamaño muestral. Se estima un 20% de pérdidas asumibles; ajustándose la muestra a un mínimo de 268 pacientes en cada grupo (536 en total) para poder encontrar un 13% de diferencias entre ambos grupos; en función de las diferencias calculadas en artículos revisados. Se ha establecido un error beta de 20%, con un poder del 80%, y un nivel de confianza al 95% (error alfa del 5%).

El proyecto se llevará a cabo en los centros de salud correspondientes a la Dirección Asistencial del área Noroeste (DANO) de Madrid. En el Área trabajan más de mil doscientas personas (400 médicos, 300 enfermeras y más de 200 auxiliares administrativos en los EAP, además de otros 300 profesionales en las Unidades de Apoyo y en la Gerencia).²⁷

Según el Manual de Calidad de la DANO de 2008²⁷, “Está compuesta por 25 centros sanitarios y 25 consultorios, que se distribuyen en 26 Equipos de atención primaria (EAP) y dan cobertura a un total de 30 municipios y 16 zonas básicas de salud.”²⁷ Entre los centros de salud (C.S.) encontramos que, 7 son rurales (C.S. Cercedilla, C.S. Condes de Barcelona, C.S. Galapagar, C.S. Guadarrama, C.S. Robledo de Chavela, C.S. Torreloz, C.S. Villanueva de La Cañada), 12 semirurales (C.S. Cerro del Aire, C.S. Collado-Villalba Estación, C.S. Collado-Villalba Pueblo, C.S. Las Rozas, C.S. Monterrozas, C.S. Pozuelo Estación, C.S. San Carlos, C.S. San Juan de La Cruz, C.S. Sierra de Guadarrama, C.S. Somosaguas, C.S. Valle de La Oliva) y 21 urbanos (C.S.

Alameda, C.S. Aravaca, C.S. Argüelles, C.S. Cáceres, C.S. Casa de Campo, C.S. Delicias, C.S. El Pardo, C.S. Embajadores, C.S. Isla de Oza, C.S. Justicia, C.S. Las Cortes, C.S. Lavapiés, C.S. Legazpi, C.S. Linneo, C.S. M^a Auxiliadora, C.S. Martín de Vargas, C.S. Palma Norte, C.S. Párroco Julio Morate, C.S. Paseo Imperial, C.S. Segovia, C.S. Valdezarza-Sur, C.S. Ventura Rodríguez).²⁷

➤ Variables del estudio

Se analizarán las siguientes variables de estudio: Edad (años), nivel de estudios (sin estudios/primarios/secundarios/universitarios), situación laboral (trabajo activo si/no), raza (blanca si/no), procedencia (española si/no), tabaquismo activo (si/no), Índice de Masa Corporal(kg/m²), número de ciclos intentando concebir hasta conseguir embarazo, ciclos menstruales regulares (si/no), sangrado interciclo (si/no), niveles de AMH y el uso de anticonceptivos hormonales en el último año (si/no). Abandono del estudio para derivar a técnicas de reproducción asistida (si/no).

➤ Recogida de variables

Se entregará el “Cuadernillo de recogida de datos del médico I” a los investigadores de campo, que deberán pasar a aquellas mujeres que cumplan los criterios de inclusión, con información sobre datos demográficos (edad, procedencia..) y datos relacionados con la fertilidad. El día 2, 3 ó 4 del ciclo se extraerá una analítica sanguínea para el estudio de AMH y se tomará una muestra de la primera orina de la mañana para descartar embarazo. Se realizará el seguimiento a través de una consulta mensual presencial o telefónica. El médico dispondrá de un “Cuadernillo de recogida de datos del médico II” donde recogerá los niveles mensuales del biomarcador y las variaciones entre ciclos de las pacientes. Por otro lado, se proporcionará a las participantes tests urinarios de embarazo para realizar en sus domicilios. Se indicará que realicen el test de embarazo a partir del día 28 del ciclo y cada 3 días posteriores en caso de ausencia de regla. Además, las participantes rellenarán un “Diario personal de la paciente” donde redactarán las características de sus ciclos, los días de sangrado interciclo, medicaciones y resultados de los test de embarazo. En caso de obtener un resultado positivo en el test de embarazo contactarán con el personal del estudio.

Las muestras de sangre recogidas se conservarán a -30°C . Las analíticas y las muestras de orina se analizarán en el laboratorio del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid, España. Se utilizarán los valores de referencia del propio centro.

➤ Análisis de datos

Inicialmente se aplicará un análisis estadístico descriptivo univariante; donde se medirá la frecuencia para el análisis de variables cualitativas y la media y desviación típica para el análisis de variables cuantitativas. A continuación se realizará un análisis bivariante donde se utilizará el test estadístico de Chi cuadrado para las variables cualitativas y test de t de student para las cuantitativas. Al tratarse de un estudio de Cohortes, se realizará un análisis de asociación entre la exposición (niveles bajos de AMH) y el evento (embarazo) mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) con su correspondiente intervalo de confianza. Además se analizarán los indicadores de relevancia clínica, midiendo los parámetros de reducción de riesgo absoluto (RAR), relativo (RRR) y número necesario a cribar (NNT). Posteriormente se aplicará un análisis multivariante entre aquellas variables que sean significativas. Los resultados obtenidos serán analizados a los 6 y a los 12 meses para evitar mayor número de pérdidas durante el seguimiento. Se considera significativo una $p < 0.05$ y se calcularán intervalos de confianza al 95%.

Para realizar la base de datos recogidos se usará el programa de Excel y para el análisis estadístico se utilizará el SPSS última versión.

➤ Dificultades y limitaciones

En este trabajo pueden destacarse algunos puntos fuertes. Los individuos se seleccionan a partir de la exposición, lo que permite establecer una correcta secuencia temporal. La muestra es lo suficientemente grande como para detectar pequeños efectos. El rango de edad estudiado (30-44 años) se centra en mujeres con riesgo de tener una BRO, es decir en una población con mayor riesgo de infertilidad. El biomarcador será medido en todas las participantes durante la fase folicular temprana, minimizando el potencial de variación.

Además se han encontrado algunas limitaciones. Requiere un alto número de participantes, con el riesgo de pérdidas en el seguimiento que conlleva. Pero al realizarse en AP por sus médicos de familia, esta posibilidad disminuye.

También, puede decirse que al ser prospectivo el coste es más elevado, pero en este caso solo se realiza una analítica mensual en el hospital de referencia para evitar la sesgo de medición entre laboratorios. Además estudia la capacidad de concebir, no de embarazo a término, por lo que no es preciso el seguimiento de todo el embarazo. Evidentemente, la fecundidad se ve comprometida por ambos, la capacidad de concebir y de soportar el embarazo. Una BRO podría afectar a la fecundidad aumentando el riesgo de abortos, quizás por la calidad del ovulo.

Por otro lado, en las mujeres que no consigan el embarazo la permanencia en el estudio puede verse comprometida, ya que muchas mujeres querrán consultar centros de fertilidad a los pocos ciclos fallidos intentando concebir. Por ello las mujeres que sigan técnicas de reproducción asistida son excluidas del estudio contabilizando solo el tiempo hasta el momento de iniciar esas técnicas. Se compararán las pérdidas de aquellas pacientes que abandonen para iniciar técnicas de reproducción asistida en ambos grupos para observar si existen diferencias relevantes.

Por otro lado, no se estudia a los varones, pudiendo padecer alguna alteración de la calidad espermática no diagnosticada. Pero se considera que esta alteración será similar en ambos grupos y es independiente de los niveles de AMH.

▪ **PLAN DE TRABAJO**

El diseño toma como modelo un estudio de cohortes prospectivo donde Steiner et al ¹ recogen a 981 mujeres de 30-44 años sin historia de infertilidad y observan si la medición de ciertos biomarcadores, entre ellos la AMH, se asocia con una reducción de la fertilidad. Concluyen que no se encuentra una disminución de fertilidad entre las mujeres con niveles de biomarcadores que indican una BRO y aquellas con una RO normal.¹ La principal limitación de este estudio es la falta de potencia para detectar las diferencias dado que el tamaño del grupo expuesto (niveles bajos de AMH) fue muy inferior al grupo no expuesto (niveles normales de AMH).

El trabajo se dividirá en diferentes etapas:

- La primera primera etapa de diseño del proyecto se ha llevado a cabo durante los meses de Junio, Julio y Agosto de 2018.
- La Segunda: En Septiembre de 2018 se solicitarán los permisos éticos y legales en el hospital de referencia FJD.

- La Tercera: De Octubre a Diciembre de 2018 se llevará a cabo la captación de C.S. y la instrucción de médicos de AP.
- La Cuarta: En Enero de 2019 se iniciará la captación de participantes desde los C.S. y su seguimiento mensual (presencial o telefónico) durante un año o hasta que se consiga el embarazo. Se proporcionará el consentimiento informado y el cuestionario demográfico a las pacientes incluidas en el estudio. Se entregará el diario personal online que será revisado mensualmente durante la consulta. Paralelamente se realizará la base de los datos obtenidos en un cuaderno de Excel en su última versión.
- La Quinta: Por último, se llevará a cabo el análisis estadístico de datos en Enero de 2020 con la interpretación de resultados y la elaboración de la memoria.

Para la captación de C.S. pertenecientes a la DANO, se realizará una charla informativa para explicar el proyecto a los médicos de turno de mañana y tarde y captar aquellos que quieran participar. Los médicos interesados serán instruidos mediante la entrega de un breve manual explicativo del proyecto, para recoger los datos y ofrecer consejo de salud reproductiva a las pacientes. Desde los centros de salud se captará las pacientes interesadas en participar que cumplan los criterios de inclusión, previa firma de consentimiento informado. Se proporcionará a los médicos un “Cuadernillo de recogida de datos del médico I ” donde se anotarán las variables principales del estudio y un “Cuadernillo de recogida de datos del médico II” donde se recogerán los niveles de AMH y las variaciones entre ciclos de las pacientes. Se entregará a las participantes un “Diario personal de la paciente”, disponible via online, donde anotarán sus ciclos y sus observaciones. Estos datos deberán enviarse al correo de la investigadora principal. Se administrarán tests de embarazo gratuitos ante la sospecha de embarazo. Se realizará una analítica de sangre y orina el 2º-4º día de cada ciclo en la FJD para su análisis. Debido a la imposibilidad de solicitar la detección de AMH desde atención primaria, la investigadora principal realizará la petición desde el Hospital. La investigadora principal se pondrá en contacto con los médicos participantes del estudio para recoger los datos pertinentes y responder las dudas que puedan surgir.

Una vez recogidos los datos se clasificarán por diferentes variables a través de una tabla de Excel en su última actualización. Se realizará un seguimiento total de un año,

recogiendo los datos proporcionados por los participantes, asumiendo hasta un 20% de pérdidas durante dicho periodo. Aun así, se analizarán los datos obtenidos a los 6 y a los 12 meses, por riesgo de pérdidas de aquellas pacientes que decidan iniciar técnicas de reproducción asistida ante la ausencia de gestación natural. Además se compararán entre ambos grupos expuesto y no expuesto la tasa de abandonos por este motivo.

Posteriormente se llevará a cabo el análisis estadístico de los datos mediante los métodos citados previamente, exponiéndose los resultados elaborando las gráficas y tablas correspondientes. Se aceptará o rechazará la hipótesis expuesta sobre el uso de la detección precoz de AMH como biomarcador de fertilidad en atención primaria. Se ha realizado un cronograma de actividades que se recogen en la **tabla 1**.

Actividades	2018						2019						2020							
	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Diseño del estudio	■																			
Solicitud de permisos éticos y legales			■	■																
Captación de centros de salud e instrucción de médicos				■	■	■	■													
Captación de la población de estudio								■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Elaboración de BBDD y análisis estadístico								■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Interpretación de resultados y escritura de memoria final																				■

Tabla 1. Cronograma de actividades.

La distribución de tareas se realizará de la siguiente manera:

- Investigadora principal: Dra Beatriz Orozco Carratalá. Se encargará de dirigir el proyecto de investigación. Realizará el diseño del estudio, solicitará los permisos legales y éticos necesarios en la FJD, llevará a cabo la captación de centros de salud e instrucción de médicos. Coordinará el flujo de información entre los participantes y control del proceso. Solicitará las analíticas pertinentes desde el Hospital. Se encargará de la interpretación de resultados y elaboración de la memoria final.
- Médicos colaboradores del CS: Se encargarán de captar a las pacientes según los criterios de inclusión y exclusión expuestos previamente. Explicarán el proyecto y proporcionarán un consentimiento informado, cuadernillo de recogida de datos del médico I y II y un diario personal de la paciente. Se administrarán tests de embarazo gratuitos. Realizarán una consulta mensual (presencial o telefónica) donde realizaran seguimiento del paciente y detección precoz de embarazo.

- Hospital FJD: Será el encargado de aprobar el proyecto para su desarrollo. Se utilizarán los valores de referencia del laboratorio para los niveles de AMH.
- Estadístico: Se realizará un análisis estadístico de los datos por un especialista.

En la **figura n°2** se aclara la distribución de tareas dentro del equipo investigador

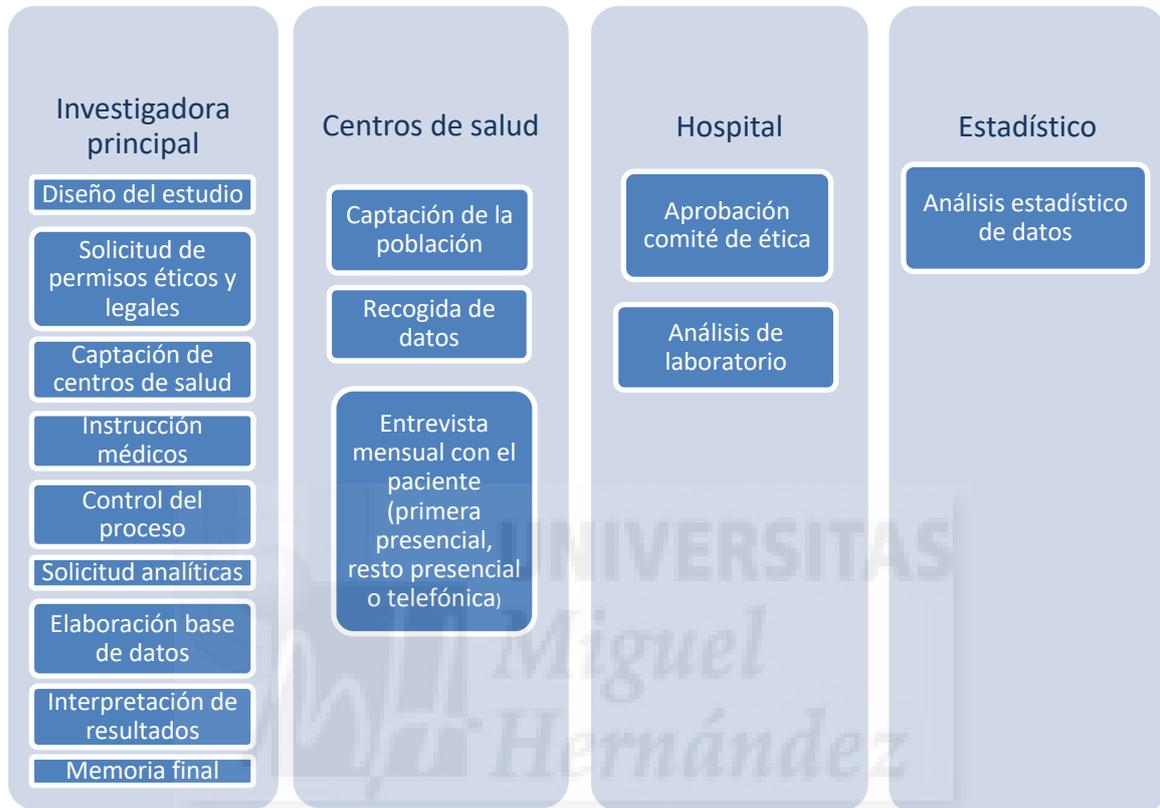


Figura n° 2. Distribución de tareas

➤ Experiencia del equipo investigador

El equipo investigador está compuesto por la investigadora principal, Beatriz Orozco Carratalá. Licenciada en Medicina en la Universidad Miguel Hernández de Elche, residente de cuarto año de Medicina Familiar y Comunitaria, alumna del Máster de Investigación en Medicina Clínica y miembro del grupo de trabajo de atención a la Mujer de la Sociedad Madrileña de Medicina de Familia (SoMaMFYC). Actualmente participa en la elaboración de un artículo sobre la utilización del Cloruro de Decualinio como alternativa para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. También participa en la elaboración de un artículo sobre actualización en el manejo de bultoma mamario desde atención primaria.

Siempre se ha interesado por la patología referente a la atención a la mujer tanto en el ámbito médico como social. En especial se ha centrado en estudiar la patología hormonal,

infecciosa y la fertilidad. Ha participado en el curso de “Alteración reproductiva y atención primaria” de Somamfyc, así como en el curso de “Anticoncepción en atención primaria” de Semergen. Ha realizado el “Curso de ecografía de urgencias” en el Hospital FJD. Como proyectos futuros, se plantea a realizar una rotación sobre ecografía para mejorar el manejo desde la consulta. Además tiene como objetivo la realización de un estudio de investigación de fertilidad desde atención primaria, con la intención de realizar un proyecto de tesis sobre este tema.

Los médicos de familia tienen una labor muy importante con la población en el ámbito de prevención y promoción de la salud. Son el pilar de la sanidad; conocen a los pacientes en su totalidad, sus preocupaciones, sus hábitos, sus patologías agudas y crónicas; por ello el papel del médico de familia es clave para detectar y prevenir problemas de fertilidad.

➤ Marco estratégico

Según las últimas encuestas del INE²⁸, “España se caracteriza por una baja natalidad, que no asegura el reemplazo generacional. Durante las últimas décadas con una baja fecundidad, la mayor parte de países desarrollados han entrado en un régimen demográfico de natalidad disminuida y aceleración del envejecimiento de la población.” El INE emite una encuesta sobre los factores que influyen en la fecundidad periódicamente, la última fue en 1985 donde evaluaban solo a las mujeres, y actualmente en 2018 han diseñado la última encuesta pendiente de publicar resultados donde se evalúan tanto a hombres como a mujeres.³⁷

En el **gráfico n°3** se muestra la pirámide poblacional perteneciente a la DANO de la Comunidad de Madrid, en su última actualización en 2008.²⁷ Se trata de una pirámide regresiva, donde la tasa de natalidad es baja, la tasa de mortalidad también es baja y la esperanza de vida es alta.

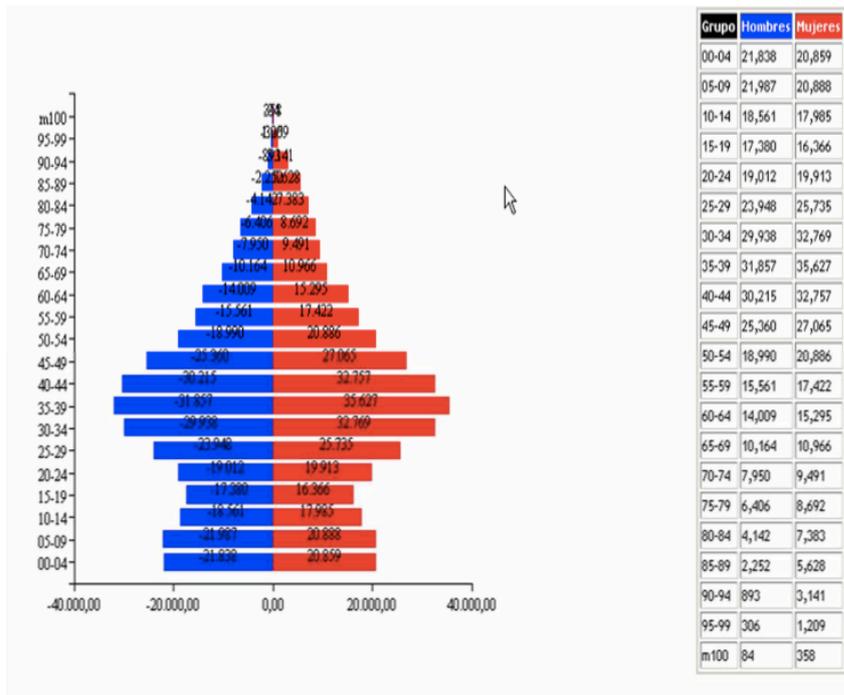


Figura nº 3. Pirámide poblacional DANO, Madrid. 2008

Según la Guía Argentina sobre Fertilidad para equipos de AP³ los factores causales que influyen sobre la fertilidad pueden ser varios, se recogen en la **tabla 2**. Cabe destacar la edad como uno de los factores determinante de la fecundidad de una mujer.¹⁻¹⁹

De acuerdo con la SEF¹¹, “El proceso de meiosis del ovocito contenido en el folículo, es menos eficaz conforme aumenta la edad, incrementándose la incidencia de aneuploidías, que reducen la viabilidad del ovocito o del cigoto derivado de su eventual fecundación, lo que se refleja en una disminución de la fertilidad y una mayor tasa de defectos cromosómicos y abortos. Estos hechos motivan que la edad guarde una acusada correlación inversa con la probabilidad de embarazo, aunque la variabilidad individual es bastante amplia.”¹¹

La etapa de mayor fertilidad de una mujer es entre los 20 y los 30 años, después va descendiendo gradualmente haciéndose más marcada a partir de los 37-38 años y cae notablemente después de los 40 años.^{2,3,5,6,9,13,29}

Tabla 2. Factores causales de infertilidad³

Factor endocrino-ovulatorio	Hiperprolactinemia, Alt tiroideas, hipogonadismo hipo o hipergonadotropo, SOP, endometriosis..
Factor tubo-peritoneal	Cirugias, abortos, EPI, endometriosis, oclusión tubarica, adherencias pelvianas
Factor uterino	Malformaciones, miomas uterinos, pólipos endometriales
Factor cervical	Alt moco cervical, ETS, pólipos y miomas cervicales, estenosis cervical, desgarros por partos previos
Factor seminal	Defectos morfológicos (cantidad, movilidad..), alt eyaculación, varicocele, infecciones, exposición a calor, obstrucción conductos seminales.
Otros factores	Tabaquismo, abuso de alcohol, cafeina, abuso de drogas, obesidad o bajo peso, sedentarismo, DM, enf suprarrenales o hepáticas, estrés, ansiedad..
Medicaciones	Antipsicoticos/neurolépticos, anabolizantes, finasteride, opiáceos..

El tabaquismo también es una causa importante de infertilidad ^{3,9,23,24}. A nivel ovárico empeora la madurez del ovocito y disminuye la calidad embrionaria. A nivel de las trompas, disminuye la motilidad de las cilias y aumenta la tasa de embarazo ectópico. También afecta a nivel uterino, disminuyendo su receptividad y la implantación.³ Además se ha visto que el tabaco disminuye la RO.³ En el hombre, el tabaco puede disminuir la calidad, cantidad y motilidad de los espermatozoides.³ Por otro lado, el tabaco puede producir daños en el material genético de los óvulos y espermatozoides, que pueden dar lugar a abortos espontáneos, embarazos ectópicos, partos prematuros, problemas cromosómicos, dificultades del crecimiento del feto y bajo peso al nacer.³

Otro factor de infertilidad es el consumo excesivo de tóxicos (alcohol y abuso de drogas), ya que pueden producir daño en los óvulos y espermatozoides.^{3,9} En caso de embarazo, atraviesan la placenta pudiendo lesionar al feto.^{3,9} El alcohol altera la absorción de nutrientes, entre ellos, el ácido fólico, pudiendo afectar al desarrollo del sistema neural del feto ^{3,9}. Las infecciones de transmisión sexual también pueden alterar la capacidad reproductiva^{3,9}, ya que pueden crear adherencias o alteraciones que dificulten la implantación.^{3,9}

En cuanto a los factores ambientales, se debe interrogar a los pacientes por la exposición a tóxicos o radiaciones en el trabajo, ya que exposiciones prolongadas pueden ejercer un efecto negativo sobre la fertilidad.^{3,9}

Algunos estudios^{13,23,24} relacionan un nivel socio económico alto con una BRO. Recomiendan la monitorización de AMH para mejorar el control de la RO y evaluar la fertilidad y tratamientos disponibles para cada paciente.^{13,23,24}

Además, con la incorporación de la mujer a la vida laboral, se someten a altos niveles de estrés que podrían afectar a la capacidad de concebir.^{7,28} Dong et al⁷ en un estudio cruzado encontraron una asociación entre altos niveles de estrés y niveles bajos de AMH, concluyendo que el estrés psicológico podría afectar a la RO.⁷

La mujer sobreestima su capacidad fértil y por ello no le preocupa retrasar la edad gestacional.²⁴ La falta de conocimiento impide a la población entender la infertilidad como un problema que puede padecerse.^{24,25} Es fundamental el diagnóstico precoz de los problemas relacionados con la fertilidad, para solicitar rápidamente las pruebas diagnósticas y derivar al especialista pertinente, aumentando al máximo las posibilidades de éxito en la planificación del embarazo.^{3,9,25,26}

Muchas pacientes consultan cuando el problema está establecido y ya las soluciones disponibles son escasas o nulas, quedando como única alternativa los tratamientos de reproducción asistida, con el impacto económico y emocional que ello conlleva. Ignoran que conforme aumenta la edad gestacional, la tasa de éxito de estos tratamientos disminuye.⁹ Con el fin de evitar llegar a este punto, es importante abordar este problema desde atención primaria.^{25,26}

La educación es clave para el cuidado de la fertilidad.²³⁻²⁶ Ante la ausencia de un consejo de salud reproductiva de calidad, muchas pacientes desconocen los factores de riesgo previamente expuestos que afectan a su capacidad reproductiva.^{25,26} El conocimiento de la fertilidad favorece la toma de decisiones adecuada sobre el futuro reproductivo de una pareja y evita conductas que lleven a una disminución de la posibilidad de embarazo.^{2,11,25,26}

▪ ASPECTOS ÉTICOS

En este estudio se han seguido las normas éticas según la Declaración de Helsinki de 1975 en su versión más actual. Se solicitará la aprobación por el Comité de Ética del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid, España. Este estudio no ha recibido fuentes de financiación externa y no existe conflicto de intereses. La población de estudio será informada a través de la lectura y firma de un consentimiento informado necesario para poder participar. La información obtenida de los pacientes incluidos respetan la ley vigente de protección de datos. La base de datos utilizada quedará completamente anonimizada, separando los datos personales de las variables del estudio.

▪ UTILIDAD Y APLICABILIDAD

➤ Utilidad de la medición de la RO en AP

Las aplicaciones de la medición de la RO en AP se recogen en la **tabla 3**^{11,12}. Según la SEF,¹¹ “Podría ayudar a detectar alteraciones que comprometan la fecundidad de manera precoz. Ayudaría a planificar la estrategia de concepción a cada pareja de manera individualizada. Además podría ser una manera de valorar el posible efecto sobre la RO que haya podido tener la utilización de un determinado tratamiento médico o quirúrgico realizado con otro propósito, por ejemplo tras recibir quimioterapia o ser operada por endometriosis.”¹¹ Introducir ésta práctica en AP permitiría asesorar acerca del pronóstico reproductivo a una mujer que aún no ha intentado tener hijos.^{25,26}

Tabla 3. Utilidad de la medición de reserva ovárica (RO) en AP^{11,12}

Descongestionar consultas de Reproducción Asistida
Valoración de tratamientos médicos gametotóxicos :QT, RT
Valoración de tratamientos quirúrgicos que puedan comprometer la fecundación
Pronóstico de mujeres no infértiles: Consejo reproductivo
Detección enfermedades : IOP, SOP, Tumores ováricos..
Planificar técnicas de preservación de la fertilidad
Evitar necesidad de técnicas de reproducción asistida

➤ Utilidad de la AMH como biomarcador de RO

Son muchos los biomarcadores de fertilidad que se han estudiado para medir la RO.¹⁻¹⁹ De todos ellos, la AMH podría ser el test de RO más práctico por varios motivos.¹⁻¹⁹ Es el marcador hormonal más precoz en disminuir sus niveles en la mujer, empezando a los 21 años.¹¹ Parece ser que sus niveles no dependen del momento del ciclo menstrual

ni del embarazo¹⁻¹⁹, Según la SEF¹¹, “ Esto es algo discutido por algunos estudios que siguen recomendando su utilización en fase folicular precoz, sobre todo en mujeres jóvenes.”¹¹ Las ventajas y desventajas que ofrece la AMH como biomarcador de RO se recogen en la **tabla 4.**^{11,12}

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la AMH como biomarcador de RO^{11,12}

VENTAJAS
Refleja una disminución paulatina fisiológica de la RO
Baja variabilidad inter e intra ciclos menstruales: independiente de gonadotropinas
No afectación de los niveles de AMH por anticoncepción hormonal previa
Accesibilidad: analítica sanguínea independiente del día del ciclo
Económica: 30 euros aproximadamente
DESVANTAJAS
No de estandarización de niveles normales: variabilidad étnica RO
No evidencia en predicción de embarazo
Refleja cantidad no calidad de RO
Sensibilidad y Especificidad sólo con bajos niveles de AMH.*

*Según la SEF¹¹ niveles de AMH < o igual a 0.2ng/mL tienen alta Sensibilidad y Especificidad, sin embargo con niveles > o igual a 0.7 ng/mL la prueba no tiene sensibilidad y tiene baja Especificidad.

Es importante saber interpretar los resultados de AMH en función de la edad de la paciente, su variación se representa en la **figura nº 4**. En mujeres jóvenes una expresión de AMH anormalmente alta podría indicar un SOP o un tumor ovárico y por tanto menor poder reproductivo; sin embargo en edades más maduras, una AMH alta se asocia a mayor éxito de fecundidad que aquellas con niveles bajos de la misma edad.¹² En cuanto a las mujeres jóvenes con niveles anormalmente bajos de AMH, no existe evidencia suficiente que apoye la disminución del poder reproductivo^{12, 21}.

Algunos estudios^{2,11,12,14,29}, recomiendan el screening y seguimiento de pacientes con BRO para detectar una posible insuficiencia ovárica precoz (IOP) y evitar su diagnóstico en fases tardías, optimizando los tratamientos necesarios para asegurar la fecundidad de estas pacientes.^{2,11,12,14, 29}

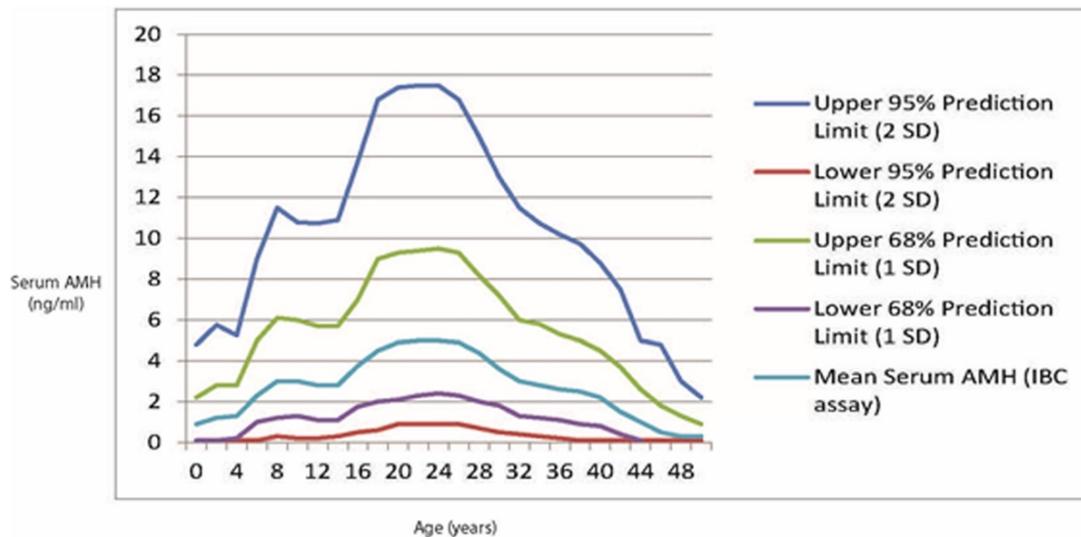


Figura 4. Niveles de AMH en función de la edad.²³

Saber que una mujer tiene una buena RO puede ayudar a decidir retrasar la edad gestacional.^{2,14, 29} Las mujeres que no estén preparadas para formar una familia pueden considerar realizar técnicas de preservación de fertilidad.^{2,11,12,14,29} El impacto psicológico del estudio de RO no está bien estudiado.^{2,7,30} Martyn et al² sugieren que “Incluso en ausencia de factores de riesgo, se debería realizar un test de AMH ya que podría dar beneficios a las pacientes”.²

Algunos estudios^{2,7}, plantean un interesante debate sobre si realizar un screening de AMH en mujeres sanas produciría un impacto psicológico negativo y un estrés innecesario, ya que aquellas con hallazgo de BRO puede que no tengan problemas para concebir en el futuro; o si en cambio, es mayor el beneficio, pues ayuda a empoderar a la mujer a diseñar su plan gestacional individual.² Son necesarios más estudios para establecer el impacto psicológico de la AMH.^{2,7}

En España se ha creado una prueba de evaluación psicológica en infertilidad llamada “DERA”³⁰ (Cuestionario de Desajuste Emocional y Recursos Adaptativos en infertilidad). “Se trata de un screening para detectar un posible desajuste emocional, así como los recursos adaptativos, individuales e interpersonales, con los que la pareja puede contar para hacer frente al proceso de tratamientos de reproducción asistida y a los resultados”³⁰. Es una herramienta interesante para implementar en las consultas de consejo reproductivo.

Con el aumento de la educación poblacional, la prevención y promoción de la salud, realizar un cribado de AMH desde AP podría ayudar a individualizar la estrategia de concepción en cada pareja, aumentar la información sobre los riesgos de infertilidad, las estrategias de prevención y los tratamientos disponibles.^{25,26}

➤ Utilidad de una consulta de salud reproductiva en AP.

Un factor determinante para prevenir la infertilidad es la educación en salud reproductiva.^{23,24} Los equipos de AP son los primeros en contactar con los pacientes con deseo genésico o problemas de fertilidad y su papel es importante.^{3,25,26}

La integración de los servicios de fertilidad en AP permitiría identificar factores de riesgo y proporcionar servicios de consejo reproductivo.^{3,25,26} A través de la educación en AP sobre las causas de infertilidad, los pacientes serían informados sobre medidas preventivas y terapéuticas que podrían reducir la necesidad de métodos invasivos como las técnicas de reproducción asistida.^{25,26}

El objetivo de la consulta de salud reproductiva es lograr el mejor estado de salud posible de la persona o de la pareja a la hora de diseñar el plan gestacional.³ La aplicabilidad de la consulta de salud reproductiva en AP se recoge en la **tabla 5**^{3,25,26}.

Tabla 5. Aplicabilidad de la consulta de salud reproductiva en AP^{3,25,26}

Prevención, detección y tratamiento de factores de riesgo

Control de enfermedades crónicas que afectan a la fecundidad: Obesidad, DM, HTA..

Detección y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual

Consejo genético

Detección precoz de infertilidad

Planificación individualizada de gestación

Valorar uso de técnicas de preservación de Fertilidad

Apoyo psicológico, escucha activa

Consejo anticonceptivo

Descongestión de las consultas de Reproducción Asistida

Es destacable la importancia del realizar consejo genético desde AP. El médico de familia debe saber ofrecer consejo genético preconcepcional de manera protocolizada y recoger la historia familiar de ambos miembros de la pareja que buscan un embarazo para identificar aquellas con riesgo de presentar una enfermedad genética.³¹

El médico de AP acompaña a la persona en edad reproductiva.^{3,25,26} Tienen un papel clave para la prevención de problemas de fertilidad y para garantizar el acceso a información y a los recursos necesarios cuando se desee embarazo.^{3,25,26} Para ello, se requiere un abordaje integral, que abarque el contexto emocional, social y personal del paciente.³ Con esta consulta, se pretende reforzar la autonomía de las personas para que puedan tomar decisiones sobre su salud sexual y reproductiva de manera consciente e informada.³ Un plan gestacional individualizado puede ayudar a planificar la vida laboral y personal de los pacientes para decidir el momento de formar una familia.²

Hasta ahora la SEMFyC²² no ha diseñado protocolos destinados al manejo de la pareja infértil, evidenciando la necesidad de formar a los profesionales en este campo para dar consejo reproductivo de calidad e individualizado.

Romero et al²⁵ en un trabajo publicado en 2012 en España realizan un protocolo para el manejo de la pareja estéril desde AP que se expone en la **figura 5**²⁵. Ante la ausencia de un protocolo estandarizado, sería interesante como proyecto de futuro, elaborar una guía para el manejo de salud reproductiva y esterilidad en AP.

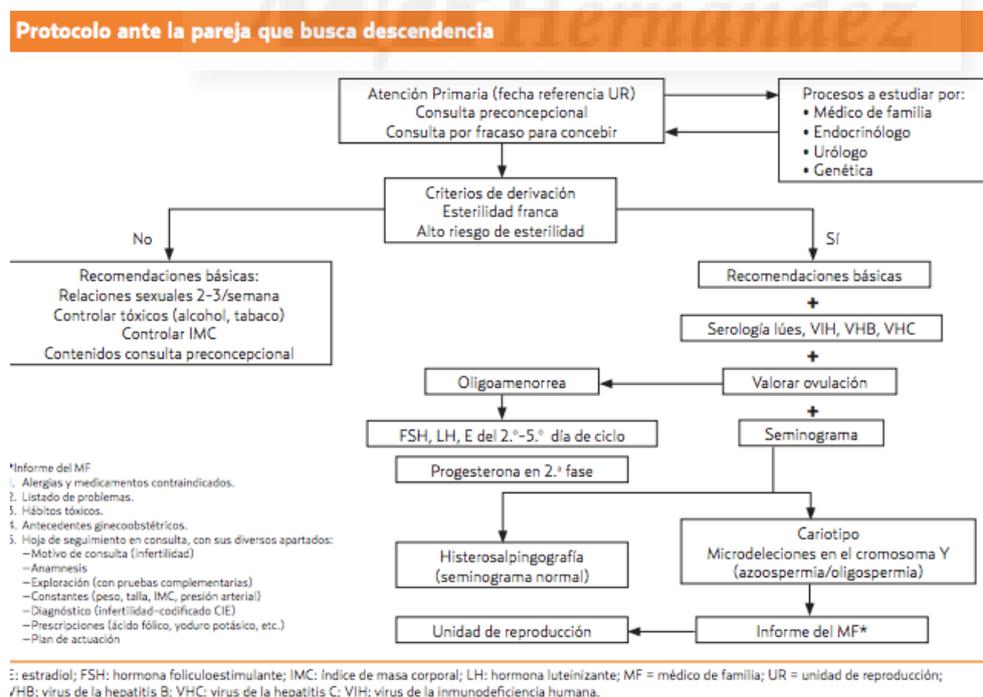


Figura 5. Protocolo manejo de la pareja estéril desde AP²⁵

▪ RESULTADOS

➤ Justificación del proyecto de investigación

Desde nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que estudia la AMH como biomarcador de fertilidad en el ámbito de AP. Se van a seleccionar mujeres sanas con deseo genésico, que acuden a consultas de AP por otros motivos y representan a la población normal, para medir los niveles de AMH y ver si guardan relación con la incidencia de embarazo en el tiempo.

Hasta el momento, se han realizado numerosos estudios^{6,8,16-20} que evalúan la aplicabilidad de la AMH en técnicas de reproducción asistida y se ha visto que la AMH no predice de manera fiable la probabilidad de embarazo en mujeres infértiles sometidas a tratamientos de reproducción asistida.^{2,5,6,8,16-20}

En cuanto al análisis de la AMH en población sana, se han realizado pocos estudios^{1,8,21}, la mayoría con pequeño tamaño muestral y/o resultados inconsistentes.^{1,8,21} En la literatura revisada se han encontrado solo dos estudios^{1,21} de cohortes prospectivos donde se mida la AMH como predictor de fertilidad en población sana.

En 2012 Hagen et al²¹ publican el primer estudio de cohortes prospectivo incluyendo a 430 parejas danesas entre 20-35 años, sanas sin antecedentes de infertilidad, donde evalúan la fertilidad en el tiempo midiendo diferentes parámetros. En un subgrupo de 186 mujeres, analizan si los niveles de AMH predicen la fecundidad, concluyendo que bajos niveles de AMH en mujeres jóvenes de más de 20 años no predicen una reducción de la fertilidad.²¹ Este trabajo tiene algunas limitaciones; la primera, la baja potencia del estudio les impide interpretar el significado de aquellas pacientes con RO excesivamente baja. La segunda, toman a población sana en la etapa más fértil de la mujer, esto quiere decir que la calidad de los óvulos es muy buena, y por tanto aunque el recuento sea bajo, la probabilidad de fecundidad es alta. En cambio, el objetivo de este proyecto es analizar la capacidad de la AMH de predecir embarazo en mujeres mayores con BRO donde la calidad del óvulo está comprometida por la edad.

El segundo, en 2017 Steiner et al¹ publican un estudio de cohortes prospectivo de 8 años de duración, donde incluyen a 981 mujeres entre 30-44 años sin historia de infertilidad.

Se plantean si existe una asociación entre los biomarcadores de RO (entre ellos la AMH) y la capacidad de predecir una disminución de la fertilidad. Sin embargo, no encontraron una disminución de fertilidad en aquellas mujeres con niveles de biomarcadores que reflejaban BRO en comparación con aquellas con niveles normales. La principal limitación de este estudio es la falta de potencia para detectar las diferencias dado que el tamaño del grupo expuesto (niveles bajos de AMH, n=84) fue muy inferior al grupo no expuesto (niveles normales de AMH, n=579).

Según la guía de la SEF ¹¹ “Un valor muy bajo de AMH, que depende del tipo de test utilizado en cada laboratorio, sugiere la existencia de una BRO e identifica a mujeres con alto riesgo de baja respuesta a la estimulación ovárica, pero no es predictivo de las probabilidades de embarazo (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).”¹¹

Por otro lado, como resultado de la ausencia de estandarización de los niveles normales de AMH, cada centro debe guiarse por los valores de su laboratorio de referencia^{1-19,32,33}, aumentando así la variabilidad de resultados. La RO varía de unos individuos a otros dentro del mismo entorno, esta variabilidad aumenta entre diferentes etnias.^{12,32,33} Es bien conocida la variación de la AMH con la edad ³², sin embargo, son pocos los trabajos que estudien las variaciones de la RO entre distintas poblaciones³³ y la influencia de los factores ambientales.³³

El objetivo secundario de este trabajo es crear una curva dosis-respuesta para encontrar unos valores de referencia en la población de estudio. En la **figura 6**, se presentan los diferentes biomarcadores de fertilidad según la SEF¹¹, con la sensibilidad y especificidad de cada prueba en función de esos valores de corte. Observamos que valores de AMH < o igual a 0.2ng/ml tienen alta sensibilidad y especificidad para la detección de RO. En cambio con valores > o igual a 0.7ng/ml la prueba no es sensible y es poco específica. La limitación principal de esta prueba se debe a la heterogeneidad de los resultados de diferentes estudios¹¹.

Para que una prueba se recomiende como screening poblacional debe tener una sensibilidad del 80%³⁴, por ello, actualmente no se puede recomendar el test de AMH como screening poblacional de BRO^{9,11}. Son necesarios más estudios para estandarizar los valores de AMH y aprender a interpretar su significado según el contexto de cada individuo.^{2,12,29}

TEST	Valor de corte	Baja respuesta		No embarazo		Fiabilidad	Limitaciones	Validez como marcador de hiper-respuesta
		Sensibilidad %	Especificidad %	Sensibilidad	Especificidad			
FSH basal (U/l/mL)	10	-	++	+	-	Limitada	Baja sensibilidad	Malo
	20	++	++++	-	++++			
AMH (ng/mL) DSL ELISA)	0,2	++++	+++	n.e.	n.e.	Buena	Diferentes tipos de ensayo	Muy bueno
	0,7	-	++	n.e.	n.e.			
AFC (n)	4	+	+++	-	++++	Buena	Baja sensibilidad	Muy bueno
	10	-	+	-	+			
Inhibina B (pg/mL)	40	++	+	n.e.	n.e.	Limitada	Poco extendido	n.e.
	45	-	++	n.e.	n.e.			
Test de Clomifeno FSH en día 10 ^o)	10	-	+	-	+	Limitada	Complicado	n.e.
	22	++++	++++	+	++++			

n.e. : no establecido o no estudiado suficientemente.
% de especificidad o sensibilidad: (-)<50%, (+)=70-75%, (++)=76-90%, (+++)=91-95%, (++++)>95%

Figura 6. Test de Reserva Ovárica

Con todo lo expuesto hasta el momento, se hace evidente la necesidad de abordar el problema de la infertilidad desde el ámbito de AP. Si se confirma la hipótesis de que niveles bajos de AMH se asocian con una disminución de tasa de embarazos, se podría realizar un cribado de infertilidad desde AP detectando de manera precoz las mujeres afectadas para iniciar un plan gestacional personalizado.

➤ Viabilidad del proyecto

Se considera que este proyecto es viable por varios motivos.

Es importante destacar que se han elegido unas variables de estudio bien definidas y medibles. Se ha concretado un periodo de seguimiento de un año. La población de estudio es captada desde centros de atención primaria, asegurando una buena disponibilidad para realizar el seguimiento. Se ha concretado un periodo de seguimiento total de un año. Sin embargo, se analizarán los datos obtenidos a los 6 y a los 12 meses para evitar posibles pérdidas, a pesar de que también lo hemos controlado estimado un 20% de pérdidas asumibles en el tamaño muestral.

Además, al tratarse de un proyecto enmarcado dentro de la práctica clínica habitual, su realización no supone un gasto adicional ni precisa de financiación externa.

➤ Capacidad del proyecto de abordar los objetivos

Una vez identificado el problema, el siguiente paso es preguntarse el tipo de estudio, el diseño y la justificación del mismo. Para ello, se han planteado objetivos bien formulados y pertinentes para poder evaluar la utilidad de la AMH como biomarcador de fertilidad en la comunidad.

El objetivo principal del estudio es evaluar si existe una asociación entre niveles bajos de AMH y la incidencia de embarazo en mujeres de 30-44 años de edad sin antecedentes de infertilidad. Consideramos que es un objetivo relevante, consistente, viable y novedoso que puede aportar información aplicable en la práctica clínica.

Se considera que es un estudio pertinente, ya que la infertilidad es un problema grave que aumenta progresivamente,¹⁻¹⁹ concierne a toda la población y su desconocimiento provoca que la gente sobrestimen su fertilidad.^{23,24} La pregunta planteada se ha estudiado previamente en trabajos con baja potencia y resultados contradictorios,^{1,8,21} por lo que este proyecto podría aportar resultados de gran utilidad.

▪ **PRESUPUESTO**

En la **tabla 6**, se resume el presupuesto para llevar a cabo el estudio. Cabe destacar, que este trabajo se realiza dentro del contexto de la práctica clínica habitual, por lo que la solicitud de AMH al laboratorio no supone un gasto adicional. Teniendo en cuenta los costes del análisis estadístico, el coste de las publicaciones en revistas de impacto y de la presentación de los resultados en congresos, se estima un presupuesto total de 4800 euros.

Tabla 6. Presupuesto del estudio

Análisis estadístico	1000 eu
Publicaciones del estudio en revistas con factor de impacto	1300 eu
Presentación de los resultados a congresos nacionales e internacionales	2500 eu
TOTAL	4800 eu

▪ BIBLIOGRAFÍA

1. Steiner A, Pritchard D, Stanczyk F, Kesner J, Meadows J, Herring A et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017;318(14):1367.
2. Martyn F, O'Brien Y, Wingfield M. Review of clinical indicators, including serum anti-Müllerian hormone levels, for identification of women who should consider egg freezing. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;138(1):37-41.
3. Guía sobre fertilidad para equipos de atención primaria de la salud. [Internet] Obgin.net. 2018 [cited 29 August 2018]. Available from: <https://obgin.net/wp-content/uploads/2016/12/Guia-sobre-Fertilidad.-Ministerio-de-Salud.pdf>
4. Iwase A, Nakamura T, Osuka S, Takikawa S, Goto M, Kikkawa F. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve: What have we learned, and what should we know?. *Reproductive Medicine and Biology*. 2015;15(3):127-136.
5. Sahmay S, Oncul M, Tuten A, Tok A, Acikgoz A, Cepni I. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014;31(11):1469-1474.
6. Tal R, Tal O, Seifer B, Seifer D. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2015;103(1):119-130.e3.
7. Dong Y, Zhou F, Sun Y. Psychological stress is related to a decrease of serum anti-müllerian hormone level in infertile women. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15(1).
8. Bozkurt B, Erdem M, Mutlu M, Erdem A, Guler I, Mutlu I et al. Comparison of age-related changes in anti-Müllerian hormone levels and other ovarian reserve

- tests between healthy fertile and infertile population. *Human Fertility*. 2016;19(3):192-198.
9. Congresos F. SEF - Sociedad Española de Fertilidad [Internet]. Sefertilidad.net. 2018 [cited 28 August 2018]. Available from: <http://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=guiasPracticaClinicas>
 10. Recent advances in medically assisted conception. *Bull World Health Organ*. 1993;71(1):131.
 11. Congresos F. SEF - Sociedad Española de Fertilidad [Internet]. Sefertilidad.net. 2018 [cited 28 August 2018]. Available from: <http://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=guiasPracticaClinicas>
 12. Jamil Z, Fatima S, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Disease Markers*. 2016;2016:1-9.
 13. Barut M, Agacayak E, Bozkurt M, Aksu T, Gul T. There is a Positive Correlation Between Socioeconomic Status and Ovarian Reserve in Women of Reproductive Age. *Medical Science Monitor*. 2016;22:4386-4392.
 14. Pavone M, Confino R, Steinberg M. Female fertility preservation: A Clinical perspective [Internet]. [Scholars.northwestern.edu](https://www.scholars.northwestern.edu). 2018 [cited 29 August 2018]. Available from: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/female-fertility-preservation-a-clinical-perspective>
 15. Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Choi JM, Park SJ, Thornton MH, et al. The association between anti-Müllerian hormone and IVF pregnancy outcomes is influenced by age. *Reprod BioMed Onlin*. 2010;21:757-61

16. Magri F, Schena L, Capelli V, Gaiti M, Zerbini F, Brambilla E et al. Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13(1).L. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Sep 21;13(1):106. doi: 10.1186/s12958-015-0103-3. PMID:26391773
17. Tal R, Tal O, Seifer B, Seifer D. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2015;103(1):119-130.e3.
18. Zebitay A, Cetin O, Verit F, Keskin S, Sakar M, Karahuseyinoglu S et al. The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(4):492-497.
19. Weghofer A, Himaya E, Kushnir V, Barad D, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13(1).
20. Tobler K, Shoham G, Christianson M, Zhao Y, Leong M, Shoham Z. Use of anti-mullerian hormone for testing ovarian reserve: a survey of 796 infertility clinics worldwide. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(10):1441-1448.
21. Hagen C, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek N, Andersson A, Main K et al. Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1602-1608.e2.
22. García-Franco A, Baeyens Fernández J, Bailón Muñoz E, Iglesias Piñeiro M, Cura González I, del Moral A et al. Actividades preventivas en la mujer. *Actualización PAPPS 2018. Atención Primaria*. 2018;50:125-146.

23. Ariel Fuentes G. Fecundidad y fertilidad: aspectos generales. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010;21(3):337-346.
24. Soriano-Ortega KP, Carballo-Mondragon E, Roque-Sanchez AM, Durán.Monterrosas L, Kably-Ambe A. Percepción de fertilidad de mujeres en edad reproductiva de acuerdo a su edad. Ginecol Obstet Mex. 2017 junio;(6):364-373
25. Esterilidad: manejo desde la consulta del médico de familia (AMF 2012) Los principales problemas de salud [Internet]. Amf-semfyc.com. 2012 [cited 29 August 2018]. Available from: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=993
26. Cunningham J. Infertility. Infertility: A primer for primary care providers. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2017;30(9):19-25.
27. Manual de acogida de Atención Primaria Abril, 2009. [cited 29 August 2018]. Available in: <https://saluda.sanidadmadrid.org/>
28. Colaboradores en encuestas del INE / Encuestas dirigidas a los hogares o a las personas [Internet]. Ine.es. 2018 [cited 28 August 2018]. Available from: http://www.ine.es/colencine/colencine_enchog_fecun.htm
29. Gleicher N, Kushnir V, Barad D. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. Reproductive Biology and Endocrinology. 2015;13(1).
30. Jenaro Rio c, Moreno-Rosset C, Antequera Jurado R, Flores Robaina N. La evaluación psicológica en infertilidad: El "DERA" una prueba creada en España [Internet]. Papelesdelpsicologo.es. 2018 [cited 29 August 2018]. Available from: <http://www.papelesdelpsicologo.es/pdf/1584.pdf>
31. Ejarque I, García-Ribes M, Martín V. El médico de familia y sus competencias en genética clínica. Atención Primaria. 2007;39(3):113-114.

32. Lie Fong S, Visser J, Welt C, de Rijke Y, Eijkemans M, Broekmans F et al. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(12):4650-4655.
33. Tal R, Seifer D. Potential Mechanisms for Racial and Ethnic Differences in Antimüllerian Hormone and Ovarian Reserve. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-7.
34. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. Mspsi.gob.es. 2018 [cited 29 August 2018]. Available from: <http://www.mpsi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadopoblacional.htm>
35. Lin P, Huang F, Kun F, Lan K, Chan H, Lin Y et al. [Internet]. Ijcep.com. 2014 [cited 29 August 2018]. Available from: <http://www.ijcep.com/files/ijcep0001369.pdf>
36. Barad D, Kushnir V, Gleicher N. The importance of redundancy of functional ovarian reserve when investigating potential genetic effects on ovarian function. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016;33(9):1157-1160
37. Weghofer A, Barad D, Darmon S, Kushnir V, Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity?. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14(1).
38. Shandley L, Spencer J, Fothergill A, Mertens A, Paplomata E, Howards P. Impact of tamoxifen on fertility in breast cancer survivors. *Fertility and Sterility*. 2016;106(3):e130.

39. Zhou W, Fang F, Zhu W, Chen Z, Du Y, Zhang J. Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;14(1):18.
40. Birch Petersen K, Hvidman H, Forman J, Pinborg A, Larsen E, Macklon K et al. Ovarian Reserve Assessment in Users of Oral Contraception Seeking Fertility Advice on their Reproductive Lifespan. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2016;71(2):84-85.
41. Hvidman H, Bentzen J, Thuesen L, Lauritsen M, Forman J, Loft A et al. Infertile women below the age of 40 have similar anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count compared with women of the same age with no history of infertility. *Human Reproduction*. 2016;31(5):1034-1045.
42. Lambalk C. Anti-Müllerian hormone, the holy grail for fertility counselling in the general population?. *Human Reproduction*. 2015;30(10):2257-2258.
43. Lekovich J, Lobel A, Stewart J, Pereira N, Kligman I, Rosenwaks Z. Female patients with lymphoma demonstrate diminished ovarian reserve even before initiation of chemotherapy when compared with healthy controls and patients with other malignancies. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016;33(5):657-662.
44. Kushnir V, Barad D, Gleicher N. Ovarian reserve screening before contraception?. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;29(5):527-529.
45. Tremellen K, Savulescu J. Reply: Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Human Reproduction*. 2015;30(4):1001-1002.

- **ANEXOS**

1. CONSENTIMIENTO INFORMADO (HOJA 1)

ESTUDIO DE LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA COMO BIOMARCADOR DE FERTILIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA: Estudio de cohortes

Hoja de información a los participantes: (Hoja 1)

Se solicita autorización para su participación en este estudio cuyo objetivo es analizar si existe una asociación entre bajos niveles de hormona antimulleriana en sangre y una disminución de la fertilidad y su aplicabilidad como método de screening en Atención Primaria. Además se pretende valorar la utilidad de crear una consulta de consejo reproductivo desde primaria.

La participación en el estudio no supone ningún riesgo para Vd., y el beneficio obtenido será para el mejor conocimiento del efecto de las medidas preventivas, para evitar las lesiones isquiotibiales y Ligamento Lateral Externo de tobillo y proteger a los futbolistas amateur como es su caso.

Su participación en el estudio es voluntaria, si decide no participar tenga certeza que no se va a modificar su relación con el personal entrenador

Los datos serán revisados exclusivamente por el equipo investigador y serán utilizados exclusivamente para obtener conclusiones científicas. En el estudio no habrá ningún dato que le identifique a Vd, y todos los resultados estarán protegidos por la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal. El estudio se llevará a cabo según la normativa ética (Declaración de Helsinki actualizada y normas de buena práctica clínica)

El estudio se presentara a revisión por el Comité Ético de Investigación de la Universidad Migue Hernández de Elche

Se entregará copia de esta información (hoja 1) y del consentimiento (hoja 2) firmado y fechad

CONSENTIMIENTO INFORMADO (HOJA 2)

Título del estudio: ESTUDIO DE LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA COMO BIOMARCADOR DE FERTILIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA: Estudio de cohortes

Yo, D^o

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por D^a Beatriz Orozco Carratalá, Médico de familia e investigadora de campo del estudio, sobre el proyecto y su finalidad así como de los posibles riesgos de mi participación en el mismo.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera.
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Y **SI** () **NO** () solicito que se me informe a mí y al hospital del resultado de las pruebas.

Fecha

Firma del paciente

Fecha

Firma del investigador de Campo

Si usted desea cualquier información adicional además de la que se le ha facilitado en el momento de firmar este consentimiento puede obtenerla de la Investigadora principal (IP) D^a Beatriz Orozco Carratalá, mail beatriz.orozco@saludmadrid.org, teléfono 655827645.



2. CUADERNILLO RECOGIDA DE DATOS DEL MÉDICO

Entrevista nº :

Fecha:

Entrevistador:

CUADERNILLO REGOCIDA DE DATOS DEL MÉDICO I

A. Variables sociodemográficas relativas al entrevistado

- Edad (años): _____
- Raza
 - Blanca
 - No blanca
- Procedencia:
 - Española
 - No española
- Nivel de estudios:
 - Sin estudios
 - Estudios Primarios
 - Estudios Secundarios
 - Estudios Universitarios
- Situación laboral: Trabajo activo
 - Si
 - No

B. Variables referentes a antecedentes personales del entrevistado

- Tabaquismo activo
 - Si
 - No
 - Exfumadora
 - N° de paquetes año: _____
- Índice de masa corporal (kg/m²): _____
- Uso de anticonceptivos hormonales orales en el último año
 - Si
 - No

C. Variables referentes al objetivo del estudio

- Hijos vivos por embarazo natural:

- Si
- No
- Abortos previos:
 - Si
 - No
- Número de ciclos menstruales intentando concebir antes de incluirse en el estudio _____
- Ciclos menstruales regulares:
 - Si
 - No
- Sangrado interciclo
 - Si
 - No
- Abandono del estudio para iniciar técnicas de reproducción asistida
 - Si
 - No

CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS DEL MÉDICO II

Paciente nº:	Nº CIPA				Fecha inicio:	
	1ºciclo	2ºciclo	3ºciclo	4ºciclo	5ºciclo	6ºciclo
Duración ciclo (Días)						
Retraso ciclo (Días)						
Nivel AMH						
Embarazo						
Relaciones sexuales (número)						
Observaciones*						

*En caso de abandonar el estudio, se deberá especificar la causa.

3. DIARIO PERSONAL DE LA PACIENTE

Paciente n°:	N° CIPA				Fecha inicio:	
	1ºciclo Fecha:	2ºciclo Fecha:	3ºciclo Fecha:	4ºciclo Fecha:	5ºciclo Fecha:	6ºciclo Fecha:
Duración ciclo (Días)						
Retraso ciclo (Días)						
Uso de test de embarazo (si/no y n° de tests)						
Relaciones sexuales (Número)						
Embarazo						
Sangrado inter ciclo						
Observaciones						

