

# La influencia de AMH en los resultados de FIV/ICSI

María Eugenia Ducatelli,<sup>1</sup> Iván Anduaga Marchetti,<sup>1</sup> Haydée Benencia,<sup>2</sup> Fernando Luis Gismondí,<sup>1</sup> Nicolás Raúl Neuspiller,<sup>1</sup> Roberto Coco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fecunditas - Instituto de Medicina Reproductiva -

<sup>2</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos y Endocrinológicos Janine Christot – Haydée Benencia.

Reproducción 2009;24:182-184

## Resumen

La AMH es producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales. Su expresión comienza con el reclutamiento folicular y perdura hasta el estadio antral. Esta hormona, presumiblemente FSH independiente, podría utilizarse como marcador de funcionalidad ovárica. El objetivo de nuestro trabajo fue verificar si existía una correlación entre los niveles de AMH con la respuesta ovárica a la estimulación en un grupo de mujeres que fueron estudiadas previamente a los procedimientos de FIV/ICSI. Se determinó la misma en una población de 42 pacientes mujeres que consultaron por infertilidad. La edad promedio de las pacientes fue 34,2  $\pm$  5,6 años. Los valores de AMH variaron de 0,2 a 6,9 ng/ml, correspondiendo la mayoría (78,5%) a un valor inferior a 2,1 ng/ml. Veintiocho (28) de las 42 mujeres realizaron procedimientos FIV/ICSI. Se registró el número de: a) ovocitos recuperados totales, b) ovocitos maduros, c) ovocitos fecundados normales, d) fecundados con clivaje temprano, y e) de embriones de buena calidad, o sea, los que tenían una morfología y desarrollo adecuado entre las 48 y 72 horas de cultivo *in vitro*. Las transferencias embrionarias fueron efectuadas en el útero con catéter Frydman® guiado ecográficamente. Las 28 pacientes fueron divididas en dos grupos de acuerdo a la concentración de AMH:  $\leq$  2,1 ng/ml ó  $>$  2,1 ng/ml, observándose una mejor respuesta a la estimulación ovárica en cuanto a número y calidad de los ovocitos cuando el valor de AMH es superior a 2,1 ng/ml. Al igual que los trabajos previos publica-

dos, pensamos que la determinación de AMH es otro biomarcador de respuesta ovárica conjuntamente con la FSH, estradiol y conteo de folículos antrales.

**Palabras claves.** AMH, FIV/ICSI, bio-marcadores de reserva ovárica.

## The influence of AMH on IVF/ICSI outcome

### Summary

AMH is produced by the granulosa cells of preantral and antral follicles. Its expression begins with the recruitment of follicles and persists until the antral stage. This hormone, presumably FSH independent, could be used as a marker of ovarian function. The aim of our study was to verify whether there was a correlation between levels of AMH in ovarian response to stimulation in a group of women who were evaluated prior to the procedures of IVF / ICSI. We evaluated AMH in a population of 42 female patients who consulted for infertility. The average age of patients was 34.2  $\pm$  5.6 years. AMH values ranged from 0.2 to 6.9 ng / ml, with the majority (78.5%) being less than 2.1 ng / ml. Twenty-eight (28) of the 42 women performed IVF / ICSI procedures. We registered the number of: a) total oocytes, b) mature oocytes, c) normal fertilized oocytes, d) fertilized with early cleavage and e) good quality embryos or those with a suitable morphology and f) development between 48 and 72 hours of *in vitro* culture. The 28 patients were divided into two groups according to the concentration of AMH:  $\leq$  2.1 ng / ml or  $>$  2.1 ng / ml. A better response to ovarian stimulation in terms of number and qua-

**Correspondencia:** María Eugenia Ducatelli  
E-mail: mariaducatelli@yahoo.com.ar

*lity of oocytes was observed when the value of AMH was higher than 2.1 ng / ml. Like previous papers published, we believe that the determination of AMH is another biomarker of ovarian response in conjunction with FSH, estradiol and the counting of antral follicles.*

**Key words.** AMH, FIV/ICSI, ovarian reserve, biomarkers.

### Introducción

La existencia de la hormona antimulleriana (AMH), también conocida con el nombre de sustancia inhibidora de los conductos de Müller (Mullerian Inhibiting Substance) (MIS), fue sugerida en 1940 por Alfred Jost.

En el ovario la AMH es producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales. Se sugiere que esta hormona reduce la actividad aromataza y el número de receptores LH en células de la granulosa FSH-estimuladas y también influencia la producción de testosterona por las células de la teca.

Esto sugiere que, en contraste con otros marcadores hormonales de la función ovárica, la secreción de AMH reflejaría la actividad de los folículos pre-antrales y antrales tempranos, resultando un buen marcador para evaluar la reserva ovárica.

Es bien reconocido que con la edad existe una declinación en la función reproductiva por reducción del *pool* de folículos ováricos y la calidad de los ovocitos. El valor de FSH, el de Inhibina B y el conteo de folículos antrales parecían ser los marcadores más confiables de la reserva ovárica. Estudios recientes han demostrado que los valores de AMH también disminuyen a lo largo de la vida reproductiva, similar a lo que sucede con el aumento de FSH, la disminución de Inhibina B y la cantidad de los folículos antrales ováricos.

Como AMH es producida por los folículos antrales en crecimiento hasta un estadio de 4-6 mm ésta puede servir como marcador de la reserva ovocitaria de mujeres que llevan a cabo una fertilización *in vitro*.<sup>1</sup>

El objetivo de nuestro trabajo fue verificar si existía una correlación entre los niveles de AMH con la respuesta ovárica a la estimulación en un grupo de mujeres que fueron evaluadas previo a los procedimientos de FIV/ICSI.

### Material y métodos

En una población de 42 mujeres infértiles se evaluó la concentración de AMH en sangre entre el segundo y tercer día del ciclo, usando el *kit* de Beckman Coulter®. La edad promedio de las pacientes fue de 34,2 +/- 5,6 años. Los valores de AMH variaron de 0,2 a 6,9 ng/ml, correspondiendo la mayoría (78,5%) a un valor inferior a 2,1 ng/ml.

Veintiocho de las 42 pacientes realizaron procedimiento FIV/ICSI. Todas las mujeres fueron estimuladas con agonistas de GnRH y gonadotropinas recombinantes hasta alcanzar un diámetro folicular de 22 mm. Se programó la aspiración ovocitaria con una descarga de LH 36 horas antes. Los ovocitos fueron inseminados o inyectados de acuerdo con el protocolo estándar del laboratorio.

Se registró el número de: a) ovocitos recuperados totales, b) ovocitos maduros, c) ovocitos fecundados normales, d) fecundados con clivaje temprano, y e) de embriones de buena calidad, o sea, los que tenían una morfología y desarrollo adecuado entre las 48 y 72 horas de cultivo *in vitro*. Las transferencias embrionarias fueron efectuadas en el útero con catéter *Frydman*® guiado ecográficamente.

Las 28 pacientes fueron divididas en dos grupos de acuerdo a la concentración de AMH:  $\leq 2,1$  ng/ml ó  $> 2,1$  ng/ml. En ambos grupos se registró la cantidad de: ovocitos recuperados totales, ovocitos maduros, ovocitos fecundados normales, fecundados normales con clivaje temprano y embriones de buena calidad.

Para la evaluación estadística se realizó el *test* Chi cuadrado.

### Resultados

En la Tabla 1 figuran los resultados de las principales variables en los dos grupos de AMH. En la misma puede observarse que en el grupo AMH  $> 2,1$  ng/ml la cantidad de ovocitos aspirados ( $12,0 \pm 4,2$ ) es mayor que en el grupo AMH  $\leq 2,1$  ng/ml ( $5,8 \pm 3,0$ ), al igual que la cantidad de los fecundados normales ( $5,5 \pm 2,3$  vs  $3,3 \pm 1,8$ ) y la cantidad de embriones de buena calidad a las 48 hs ( $3,1 \pm 2,8$  vs  $1,3 \pm 1,2$ ).

TABLA 1	AMH $\leq$ 2,1 ng/ml	AMH $>$ 2,1 ng/ml	P <
Ovocitos Recup Totales	5,8 $\pm$ 3,0	12,0 $\pm$ 4,2	0,001
Ovocitos Maduros	4,0 $\pm$ 2,3	9,6 $\pm$ 2,3	0,03
Ovocitos Fec Normales	3,3 $\pm$ 1,8	5,5 $\pm$ 2,3	0,048
Clivaje Temprano	0,6 $\pm$ 1,0	1,28 $\pm$ 2,4	NS
Embriones de 4 células	1,3 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 2,8	0,007
Embriones de 8 células	1,6 $\pm$ 1,3	2,0 $\pm$ 2,6	NS

## Discusión

En nuestra pequeña serie de 28 pacientes se observó una mejor respuesta a la estimulación ovárica en cuanto a número y calidad de los ovocitos, cuando el valor de AMH es superior a 2,1 ng/ml.

Un ovocito de buena calidad es aquel que adquiere una programación para convertirse en un embrión entre 4 y 6 células, siempre que el espermatozoide haya aportado su centrosoma adecuadamente. A partir de ahí la calidad ya dependerá de la expresión del genoma del embrión. Es interesante resaltar que la cantidad de fecundados normales, de clivados precozmente y de embriones de buena calidad fueron superiores en el grupo de más de 2,1 ng/ml de AMH. Estos resultados concuerdan con los previos publicados,<sup>2-8</sup> en los que se enfatiza la utilidad de la determinación de AMH como buen marcador de respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de fecundación *in vitro*. Al igual que los mencionados autores, pensamos que la determinación de AMH es otro biomarcador de respuesta ovárica conjuntamente con la FSH, estradiol y conteo de folículos antrales. Además, como su valor es estable durante todo el ciclo, tendría sus ventajas respecto del marcador FSH que es más susceptible a fluctuaciones. Si bien nuestros resultados corresponden a una serie pequeña, nos ha entusiasmado para realizar un estudio prospectivo determinando el valor de la AMH en el mismo ciclo de FIV/ICSI y su correlación con los resultados del mismo.

## Referencias

- Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-83.
- de Vet A, Loven JS, de Jong FH, Temen AP, Fauser BC. Anti-mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357-362.
- Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Jong FH, Temen AP. Serum anti-mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-3071.
- Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77:468-471.
- Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and Anti-mullerian Hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG*, 2004;111(11): 1248-1253.
- Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*, 2004;82:1323-1329.
- Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. Dynamic assays of inhibin B, anti-mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005;20:3178-3183.
- Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:20-24.