



Original

Hormona anti-mülleriana en mujeres en edad reproductiva con lupus eritematoso sistémico



María del Carmen Velarde-Ochoa, Jorge Antonio Esquivel-Valerio, David Vega-Morales*, Cassandra Michele Skinner-Taylor, Dionicio Ángel Galarza-Delgado y Mario Alberto Garza-Elizondo

Servicio de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2013

Aceptado el 14 de marzo de 2014

On-line el 10 de mayo de 2014

Palabras clave:

Latinoamericanos

Lupus eritematoso sistémico

Hormona anti-mülleriana

Ciclofosfamida

R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica; se considera que la fertilidad es normal en pacientes con LES, los factores asociados con una baja reserva folicular que condicionan falla ovárica son: actividad de la enfermedad, anticuerpos antiovario y el uso de agentes citotóxicos. La hormona anti-mülleriana (HAM) es un marcador para determinar la reserva folicular.

Objetivo Determinar los niveles de HAM en mujeres con LES en edad reproductiva.

Material y métodos: Incluimos a 65 mujeres, de 18 a 40 años, clasificadas como LES según los criterios ACR 1997. Se obtuvieron las características demográficas, clínicas, ginecoobstétricas y niveles séricos de HAM. Se realizó un análisis bivariado entre las pacientes con baja reserva ovárica y aquellas con reserva ovárica normal. Se realizó un análisis de correlación entre los índices de actividad y daño, así como la dosis acumulada de ciclofosfamida y los niveles de HAM.

Resultados: La mediana del título de HAM fue de 0,61 ng/ml. La prevalencia de baja reserva ovárica en nuestro estudio fue del 3,07%. La mediana del MEX-SLEDAI fue de 1 punto y la de SLICC 2 puntos. Veinticinco pacientes (38,4%) habían utilizado ciclofosfamida y la dosis promedio acumulada fue de 7,5 g.

Conclusiones: En nuestra población, se encontró una mediana del título de HAM de 0,61 ng/ml, similar a lo reportado anteriormente. La prevalencia de baja reserva ovárica fue del 3,07%. No se encontró correlación entre el uso de ciclofosfamida, la actividad de la enfermedad o los niveles de HAM.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anti-müllerian hormone in reproductive age women with systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory autoimmune systemic and chronic disease. Fertility in SLE patients is considered normal; factors that have been associated in these patients with ovarian failure are: disease activity, autoantibodies, and the use of cytotoxic agents. The anti-Müllerian hormone (AMH) is a marker that helps to determine the follicular reserve.

Objective: Determine the objective was to determine AMH levels in women of reproductive age with SLE.

Material and methods: We included 65 women with SLE classified according to the 1997 ACR criteria, 18- to 40-years old. We obtained demographic, clinical, obstetric, and gynecological characteristics as well as serum levels of AMH. We performed a bivariate analysis among patients with low ovarian reserve and those with normal ovarian reserve. We also performed a correlation analysis between activity and damage index and between the cumulative cyclophosphamide dose and AMH levels.

Results: We found a median of serum AMH in SLE patients of .61 ng/mL. The prevalence of low ovarian reserve in our study was 3.07%. We found a median MEX-SLEDAI score of 1 point and the median SLICC

Keywords:

Hispanic americans

Systemic lupus erythematosus

Anti-müllerian hormone

Cyclophosphamide

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdavidvega@yahoo.com.mx (D. Vega-Morales).

score was 2 points. Twenty-five patients (38.4%) had used cyclophosphamide and their cumulative average dose was 7.5 grams.

Conclusions: We found a median of AMH of .61 ng/mL in our population. The prevalence of low ovarian reserve in SLE patients was 3.07%. We did not find a correlation between AMH levels, the use of cyclophosphamide, and disease activity.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica causada por autoanticuerpos, caracterizada por remisiones y exacerbaciones. El LES se puede presentar a cualquier edad, aunque su pico de incidencia se encuentra entre los 15 y 44 años de edad, dentro del período reproductivo de las mujeres. Por esta razón, la morbilidad obstétrica y la fertilidad alterada son importantes^{1,2}. Aunque se ha descrito que la fertilidad es normal en la mayoría de las pacientes con LES³, esta se puede ver afectada por la reserva ovárica de cada paciente. La falla ovárica por baja reserva ovárica hormonal tiene como agravantes propios de la enfermedad: la actividad medida por SLEDAI, la presencia de anticuerpos antiovario⁴ y el uso de agentes citotóxicos⁵. De este último grupo, la ciclofosfamida es el agente más estudiado por su toxicidad gonadal, por daño a los folículos ováricos, maduración folicular y depleción de los folículos primordiales^{5–9}.

En el año 2002, se iniciaron estudios acerca de la aplicación clínica de la determinación sérica de la hormona anti-mülleriana (HAM), colocándola como un marcador de alta sensibilidad y especificidad para determinar la reserva folicular^{10,11}. Esta hormona, también llamada sustancia inhibidora mülleriana, pertenece a la superfamilia del factor transformador de crecimiento β , es una glucoproteína dimérica con 2 puentes disulfuro, con un peso molecular de 140 kDa y es principalmente expresada por las células de la granulosa^{12–18}. Los niveles séricos de HAM se correlacionan con el desarrollo de folículos preantrales y antrales pequeños durante la vida reproductiva¹⁹.

La HAM ha sido estudiada en diferentes poblaciones^{13,20–23}. Se sabe que los niveles de HAM no se alteran en mujeres que usan anticonceptivos hormonales²⁴. Algunos estudios han evaluado los niveles de HAM en pacientes con cáncer y quimioterapia^{17,25,26}. Estudios retrospectivos han evaluado la prevalencia de falla ovárica en pacientes con LES tratados con ciclofosfamida, determinando falla ovárica sobre la base de la presencia o ausencia de amenorrea, lo cual es poco sensible y específico. Más recientemente se ha utilizado la medición de HAM en LES en pacientes con y sin inmunosupresores, encontrando relación con el uso de ciclofosfamida, pero no con el uso de otros inmunosupresores^{27,28}. También ha sido estudiada en lupus juvenil²⁹ y se encontró una tendencia a la baja en los parámetros de reserva ovárica, aunque no estadísticamente significativa, relacionada con el uso de ciclofosfamida, aun cuando las pacientes continuaban menstruando²⁹. También se utilizó la medición de HAM para evaluar el papel de los agonistas de gonadotropinas en la prevención de falla ovárica asociada a ciclofosfamida³⁰. Se ha descrito que la HAM puede estar disminuida en pacientes con LES que nunca recibieron ciclofosfamida en comparación con controles, indicando que la fertilidad sí está afectada por el LES per se³¹.

Puede haber diferencias clínicas en pacientes con LES de diferentes orígenes étnicos³². En el estudio multicéntrico LUMINA LVIII se evaluaron los predictores de falla gonadal prematura en 316 pacientes con LES, la cual fue definida por amenorrea > 6 meses y/o menopausia antes de los 40 años, donde se incluyó a pacientes hispanos, y se encontró una prevalencia del 11,7% de desarrollo de falla gonadal prematura y se estableció que la presencia de un alta actividad de la enfermedad, la etnicidad hispano-texana, así como

el uso previo de ciclofosfamida y la edad mayor, fueron predictores de la falla gonadal prematura³³.

Existe la posibilidad de que se encuentren diferencias, no solo debido a factores sociales, sino a factores moleculares y genéticos que pueden modificar la utilidad de esta medición en nuestra población. Por esta razón, nosotros estudiamos los niveles de HAM en mujeres mexicanas en edad reproductiva con LES, para evaluar los factores asociados a la baja reserva ovárica.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico, de marzo a agosto de 2011. Se incluyó consecutivamente a 65 mujeres de 18 a 40 años, con diagnóstico de LES, que cumplieran por lo menos 4 criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), revisados en 1997, para LES³⁴, pertenecientes al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», en Monterrey, Nuevo León, México. Se excluyó a pacientes con síndromes de superposición, diagnóstico ya establecido de falla ovárica y aquellos con antecedente de cirugía ovárica.

Previo firma de consentimiento informado, se obtuvieron las características demográficas (edad, nivel de escolaridad), clínicas (duración de la enfermedad, peso, talla, índice de masa corporal [IMC], tabaquismo, medicamentos utilizados) y ginecoobstétricas (gestaciones, partos, abortos, cesáreas y edad de la menarquia).

Se les proporcionó un cuestionario para evaluar el índice de daño de lupus mediante el *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* (SLICC, por sus siglas en inglés) validado al español, el cual se determinó en rangos de 0 a 46 puntos, con definición de actividad > 4 puntos^{35,36}. El índice MEX-SLEDAI fue utilizado para evaluar la actividad de la enfermedad, el cual incluye 24 variables específicas agrupadas mediante sistemas con un máximo de 32 puntos y en el que se divide, de acuerdo con la puntuación, en enfermedad inactiva, actividad leve, moderada o grave³⁷.

Se llevó a cabo la medición de variables serológicas que incluyeron hemoglobina (rango normal 12–14 g/dl) y velocidad de sedimentación globular (VSG), así como variables inmunológicas: anticuerpos antinucleares (AAN) realizados por inmunofluorescencia indirecta con células Hep2 (negativos < 1:40), anticuerpos anti-ADNdc determinados por inmunofluorescencia indirecta con *Crithidia luciliae* (negativos < 1:20), anticuerpos anti-Sm determinados por ELISA (negativos < 15 U/ml), anticardiolipinas IgM e IgG determinadas por ELISA (negativas < 11 UMPL y < 23 UGPL, respectivamente), niveles de complemento por medio de nefelometría (C3: 50–120 mg/dl, C4: 20–50 mg/dl) y anticoagulante lúpico mediante método coagulométrico con plasma citratado (presente débil: 1,2–1,5/s, moderado: 1,5–2,5/s, fuerte > 2/s).

Los niveles séricos de HAM fueron medidos por duplicado en sangre venosa utilizando la prueba de ELISA (human anti-müllerian hormone, ELISA Kit. TSZ Scientific LLC-Biotang Inc) usando los reactivos y calibradores indicados por el fabricante. Un valor < 0,35 ng/ml fue tomado para definir baja reserva ovárica, de acuerdo con Almgot et al.¹³.

Se realizó una base de datos en Excel y el análisis estadístico fue mediante el programa estadístico SPSS® versión 19. Las variables cuantitativas fueron expresadas en media \pm DE o en mediana y RIQ, dependiendo de su distribución gaussiana comprobada con la

prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis comparativo se elaboró para las variables cuantitativas normales con la prueba de la t de Student o U de Mann-Whitney en caso contrario.

Las variables categóricas fueron comparadas con la chi al cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según las observaciones distribuidas en la tabla cuadrada. Se registró en el Comité de Ética de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Resultados

Sesenta y cinco mujeres fueron incluidas en el estudio, con una edad promedio \pm DE de $28,6 \pm 6,4$ años y una duración promedio de la enfermedad de $5,6 \pm 4,5$ años. El IMC promedio fue de $25 \pm 5,9$ kg/m². De acuerdo con la profesión, 43 (66,2%) fueron obreras no especializadas, 12 (18,5%) universitarias, 9 (9,2%) empleadas, 3 (4,6%) técnicas y una (1,5%) obrera especializada. Respecto al nivel de escolaridad, 33 (50,8%) estudiaron secundaria completa, 22 (33,8%) carrera universitaria, 8 (12,3%) eran analfabetas y 2 (3,1%) tenían secundaria incompleta. Ocho (12,3%) presentaban tabaquismo activo. Los medicamentos que utilizaban al momento del estudio fueron: prednisona 69,2%, hidroxycloquina 52,3%, clo-roquina 24,6%, metotrexato 20,0%, leflunomida 1,5%, sulfasalazina 1,5%, azatioprina 24,6%, micofenolato de mofetilo 6,2%, rituximab 7,7% y ciclofosfamida 25 (38,4%) mujeres, con una dosis acumulada promedio de $7,5 \pm 6$ g. La mediana del índice de actividad MEX-SLEDAI fue de 1 (RIQ 0-3,5) y la mediana del índice de daño SLICC fue de 2 (RIQ 1-3,5).

En cuanto a sus antecedentes ginecoobstétricos, la mediana de la menarquia fue de 12 años (RIQ 11,5-13,5). Once pacientes (16,9%) presentaban alteraciones menstruales, la mediana del número de gestaciones fue de 1 (RIQ 0-2) y solo 4 pacientes (6,2%) tenían antecedente de preeclampsia. Treinta y una pacientes (47,6%) no habían tenido gestaciones.

En cuanto a las variables paraclínicas, la media de la hemoglobina fue de $12,1 \pm 1,5$ g, la media de la VSG fue de 24 ± 15 mm/H; la titulación de los ANA presentó las siguientes prevalencias: 1:80 (38,5%); 1:160 (23,1%); 1:320 o más (7,7%) y fueron negativos (16,9%). El patrón predominante fue el homogéneo en el 47,7% de los títulos obtenidos, seguido por el patrón moteado en el 15,4% y un patrón nucleolar en el 6,2%. Los títulos de los anticuerpos anti-ADNdc fueron positivos en el 26,2%. Los anticuerpos anti-Sm tuvieron una mediana de 6,1 U/ml (RIQ 4,4-9,6). La media de la fracción C3 del complemento fue de 78 ± 33 mg% y de la fracción C4 del complemento de 22 ± 11 mg%. La media de los niveles de anticuerpos anticardiolipinas de tipo IgM fue de $4,3 \pm 4,0$ UMPL y de los de tipo IgG fue de $8,5 \pm 7,5$ UGPL.

En nuestra población, la mediana del nivel de HAM fue de 0,61 ng/ml (RIQ 0,49-0,74). La prevalencia de baja reserva ovárica en nuestro estudio es del 3,07% (2 pacientes). Quince pacientes se encontraron entre el percentil 3 y 25 (0,3879 ng/ml-0,4955 ng/ml). No hubo correlación entre el uso previo de ciclofosfamida y el nivel de HAM ($p = 0,88$); a su vez, se comparó la mediana de las gestaciones entre las pacientes expuestas y no expuestas a ciclofosfamida, donde se encontró 0 (RIQ 1) y 1 (RIQ 3), respectivamente, sin diferencia significativa entre las pacientes ($p = 0,042$).

No se encontró correlación entre el índice de actividad de LES medido por MEX-SLEDAI y los niveles de HAM; en cambio, cuando se evaluó la relación de niveles de HAM y la afección a órgano blanco medido por SLICC se encontró que en el grupo con algún daño medido por el cuestionario SLICC ($n = 50$) fue de 0,6425 (RIQ 0,28) contra el grupo sin daño ($n = 15$), en el cual fue de 0,5260 (RIQ 0,16), con una diferencia estadísticamente significativa, con $p = 0,03$, mediante la prueba de la U de Mann-Whitney.

Tabla 1

Características demográficas y clínicas de las pacientes con baja reserva ovárica

Variable	Paciente 1	Paciente 2
Edad al tiempo del estudio, años	20	25
Duración de la enfermedad, años	4	1
Peso (kg)	62	77
Talla (cm)	1,60	1,62
Índice de masa corporal, (kg/m ²)	24,21	29,38
Tabaquismo	No	No
Medicamentos		
Prednisona, dosis (mg/día)	5	60
Hidroxycloquina, dosis (mg/día)	400	200
Metotrexato, dosis (mg/semana)	0	15
Rituximab, dosis acumulada, g	3	0
Ciclofosfamida, dosis acumulada, g	7,5	0
Meses transcurridos posteriores a la 1.ª aplicación CFM	42	0
MEX-SLEDAI	0	4
SLICC	6	3

CFM: ciclofosfamida; MEX-SLEDAI: Mexican Systemic Erythematosus Disease Activity Index; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics damage index.

Tabla 2

Datos ginecológicos-obstétricos de las pacientes con baja reserva ovárica

Variable	Paciente 1	Paciente 2
Edad de la menarquia, años	12	12
Alteraciones menstruales	No	No
Meses posteriores a la última menstruación	1	1
Número de gestaciones	0	2
Número de partos	0	0
Número de cesáreas	0	2
Número de abortos	0	0
Número de defunciones	0	0
Preeclampsia	No	No
Eclampsia	No	No

Las características clínicas y demográficas de las pacientes con baja reserva ovárica se describen en la [tabla 1](#), donde podemos observar que la primera paciente con baja reserva tiene 20 años de edad, una duración de la enfermedad de 4 años, estaba en tratamiento con una dosis de prednisona de 5 mg/día, hidroxycloquina 400 mg/día, tenía una dosis acumulada de rituximab de 3 g, dosis acumulada de ciclofosfamida de 7,5 g, el MEX-SLEDAI fue de 0 y el SLICC de 6. La segunda paciente con baja reserva ovárica tiene 25 años de edad, un año con el diagnóstico de la enfermedad, estaba en tratamiento con una dosis de prednisona de 60 mg/día, hidroxycloquina 200 mg/día y metotrexato 15 mg/semana, no había recibido biológicos ni ciclofosfamida, el MEX-SLEDAI fue de 4 y el SLICC de 3. Respecto a los datos ginecoobstétricos de ambas pacientes, ninguna tenía alteraciones menstruales, solo la segunda paciente había tenido 2 gestaciones, la última de ellas 5 años atrás ([tabla 2](#)). En cuanto a las variables paraclínicas de ambas pacientes, no hay datos significativos, siendo negativos todos los anticuerpos, entre ellos anti-ADNdc, anti-Sm y anticardiolipinas; complemento y anticoagulante lúpico fueron normales. El título de HAM en la primera fue de 0,312 ng/ml y en la segunda de 0,321 ng/ml ([tabla 3](#)).

Discusión

Es el primer estudio en nuestro país que evalúa los niveles de HAM en un grupo de pacientes mexicanas con LES con y sin ciclofosfamida, lo cual le da la importancia al trabajo, ya que esta población presenta efectos negativos en la reserva ovárica, lo cual las puede llevar a tener problemas en la fertilidad.

El comportamiento de la HAM en pacientes sin ciclofosfamida en nuestra población es similar al descrito en el normograma de mujeres infértiles por Almog et al.¹³. Sin embargo, son menores a los reportados en el estudio de Lawrenz et al., en el cual evaluaron

Tabla 3
Variables paraclínicas de las pacientes con baja reserva ovárica

Prueba	Paciente 1	Paciente 2
Hemoglobina (g/dl)	11,4	13,3
VSG (mm/h)	20	10
Anticuerpos antinucleares		
Título	1 a 80	1 a 320
Patrón	Nucleolar	Homogéneo
Título anti-ADN nativo	Negativo	Negativo
Título anti-SM (U/ml) (0-10)	4,9	8,34
C3 (mg%) (50-120)	135,36	62,1
C4 (mg%) (20-50)	19,63	15,4
Título ACL IgM (UMPL) (0-11)	6,9	6,2
Título ACL IgG (UGPL) (0-11)	10,8	9,18
Anticoagulante lúpico «tamizaje» (s) (29-51)	43,8	36,2
Anticoagulante lúpico confirmatorio (s) (21-46)	37,8	30,2
Ratio (0,95-1,47)	1,15	1,19
Título HAM (ng/ml)	0,312	0,321

ACL: anticardiolipina; HAM: hormona anti-mülleriana.

los niveles de HAM en 33 mujeres con LES sin tratamiento previo con ciclofosfamida, lo cual puede ser explicado por las diferencias étnicas y etarias, y la exclusión de pacientes con ciclofosfamida; además el *kit* que se utilizó para la medición de HAM es diferente del utilizado en nuestro estudio³¹. Recientemente, Morel et al. valoraron la probabilidad de embarazo en 46 pacientes con LES menores de 40 años con exposición o no a ciclofosfamida, comparados con sujetos control, donde se encontró que los niveles de HAM fueron menores en pacientes expuestas al fármaco y en pacientes mayores de 30 años. En las pacientes con LES, 32 de los 38 embarazos fueron exitosos y finalmente se estableció que la disminución en las tasas de embarazo esta influida negativamente por la exposición a la ciclofosfamida y por la edad, y no por los niveles de HAM³⁸. Consideramos que la disminución de fertilidad en nuestro estudio (la cual estuvo determinada por el número de gestaciones entre los grupos expuestos o no a la ciclofosfamida) estuvo influenciada por la indicación médica hacia las pacientes de no embarazarse y no secundaria al uso de ciclofosfamida

La utilidad de la HAM en la medición de reserva ovárica ha sido estudiada en población control, en el estudio realizado por Tremellen et al., en el que se evaluó a 238 mujeres. Se encontró a 16 pacientes con presencia de baja reserva ovárica (medida por HAM), observando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85%, con valor predictivo positivo del 67% y valor predictivo negativo del 97%³⁹. En este estudio de pacientes con LES, se observó una prevalencia de baja reserva ovárica del 3,07% (2 pacientes) de acuerdo con el valor de corte descrito por Almog et al.

De acuerdo con lo descrito por Boumpas et al.⁵, dependiendo de la edad y la dosis recibida de ciclofosfamida, se puede afectar la reserva ovárica, lo cual se ve reflejado en los niveles de HAM de la primera paciente, con baja reserva ovárica, la cual tenía 7,5 g de dosis acumulada de ciclofosfamida.

Sin embargo, en la población total estudiada, no encontramos correlación entre la dosis acumulada de ciclofosfamida y el nivel de HAM. La discrepancia con los estudios previos que evalúan falla ovárica en pacientes con LES tratadas con ciclofosfamida por vía intravenosa⁵ se debe a que ellos definen falla ovárica sobre la base de amenorrea mayor a 12 o 20 meses. Otros factores adicionales que pueden explicarla son la dosis acumulada de ciclofosfamida y la edad, ya que está descrito que el riesgo de afección ovárica es dependiente de la dosis y de la edad.

La segunda paciente con baja reserva ovárica no había recibido ciclofosfamida, por lo cual los niveles bajos de HAM podrían ser explicados por la presencia de otros factores asociados, entre ellos la posible presencia de factores genéticos, anticuerpos contra el ovario o incluso contra la HAM que pudieran interferir con el ensayo de

laboratorio, lo cual está por determinarse en futuros estudios. Esto es acorde con lo reportado por Lawrenz et al., quienes mencionan que las pacientes con LES sin ciclofosfamida tienen HAM en niveles más bajos que los controles³¹.

En años previos, los períodos menstruales regulares eran un parámetro externo fácilmente comprobable de la función ovárica; hoy en día, sabemos que la presencia de periodos regulares no es sinónimo de fertilidad, lo cual se puede ver reflejado en que las 2 pacientes con baja reserva ovárica de nuestro estudio tenían ciclos menstruales regulares, lo cual está acorde con lo reportado²⁹.

Recientemente, se ha estudiado un empeoramiento subclínico de la reserva ovárica en pacientes con LES. Ma et al. evaluaron 3 grupos de pacientes, todas con ciclos menstruales regulares: LES sin uso de citotóxicos, LES y uso de citotóxicos, y un grupo control, en donde se encontró que los niveles de HAM y el recuento de folículos antrales eran menores en los 2 grupos de LES, comparado con controles, sin encontrar una diferencia significativa entre ellos⁴⁰. En nuestra población, no encontramos correlación entre el índice de actividad del LES medido por MEX-SLEDAI y los niveles de HAM, lo cual puede ser explicado porque las pacientes con LES en nuestro estudio tenían baja actividad de la enfermedad medida por el índice de actividad MEX-SLEDAI; sin embargo, por las características del tamaño de la muestra no se pudo realizar un análisis estadístico por niveles de actividad de la enfermedad.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera consiste en que no se pueden hacer comparaciones directas con otras poblaciones, ya que el *kit* utilizado fue diferente del de estudios previos. Sin embargo, los valores de corte en el percentil 3 (< 0,3287 ng/ml) correlacionan con los valores descritos. La segunda se debe a que no se pareó el número de sujetos con ciclofosfamida con los que no la recibieron, ya que no fue un estudio de casos y controles. Por último, no se utilizó un grupo control.

En conclusión, en nuestra población la mediana del título de HAM fue de 0,61 ng/ml, con un RIQ de 0,49-0,4. La prevalencia de baja reserva ovárica en nuestro estudio es del 3,07% (2 pacientes). No hubo correlación entre el uso de ciclofosfamida, la actividad del LES y el nivel de HAM.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Recursos propios del Servicio de Reumatología y un apoyo irrestricto de \$ 60.000 pesos mexicanos del Colegio Mexicano de Reumatología, A.C.

El autor informa que no tiene financiación para declarar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario por su colaboración.

Bibliografía

- Khamashta MA, Hughes GR. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;8:424–9.
- Álvarez-Nemegyei J, Domínguez-Vallejo S, Saavedra-Deciga ME, Marín-Ordoñez J, Avila-Zapata F, Diego-Rodríguez N, et al. Relapsing risk and obstetric-neonatal outcome in pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50:355–61.
- Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:219–32.
- Wheatcroft NJ, Salt C, Milford-Ward A, Cooke ID, Weetman AP. Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 1997;12:2617–22.
- Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993;119:366–9.
- Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol.* 2002;29:2571–6.
- Park MC, Park YB, Jung SY, Chung IH, Choi KH, Lee SK. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 2004;13:569–74.
- Liu G, Chen Y, Wang L, Zuo C, Xie Q, Wang Z, et al. The risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2001;32:294–5.
- Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 3:iii38–41, doi: 10.1093/rheumatology/ken156.
- Van Rooij JA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: A novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002;17:3065–71.
- Fişcioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2006;85:592–6.
- Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: Anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2–6 mm). *J Assist Reprod Genet.* 2009;26:319–25.
- Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril.* 2011;95:2359–63.
- Bentzen JG, Forman JL, Larsen EC, Pinborg A, Johannsen TH, Schmidt L, et al. Maternal menopause as a predictor of anti-Müllerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age. *Hum Reprod.* 2013;28:247–55.
- Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:340–7.
- Bungum L, Jacobsson AK, Rosén F, Becker C, Yding Andersen C, Güner N, et al. Circadian variation in concentration of anti-Müllerian hormone in regularly menstruating females: Relation to age, gonadotrophin and sex steroid levels. *Hum Reprod.* 2011;26:678–84.
- Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pre-treatment antimüllerian hormone levels determine rate of post therapy ovarian reserve recovery: Acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013;99:477–83.
- La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163:180–4.
- Visser J. Role of anti-Müllerian hormone in follicle recruitment and maturation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2006;35, 2S30–2S34.
- Chao KC, Ho CH, Shyong WY, Huang CY, Tsai SC, Cheng HY, et al. Anti-Müllerian hormone serum level as a predictive marker of ovarian function in Taiwanese women. *J Chin Med Assoc.* 2012;75:70–4.
- Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen JH, et al. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: A longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27:861–6.
- Vladimirov I, Tacheva D, Kalinov K, Ivanova VA. Measurement of basal anti-Müllerian hormone level of healthy fertile women in Bulgaria. *Akush Ginekol (Sofia).* 2006;45:32–5.
- Yoo JH, Kim HO, Cha SW, Park CW, Yang KM, Song IO, et al. Age specific serum anti-Müllerian hormone levels in 1,298 Korean women with regular menstruation. *Clin Exp Reprod Med.* 2011;38:93–7.
- Li HW, Wong CY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives. *Contraception.* 2011;83:582–5.
- Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod.* 2006;21:2583–92.
- Miyoshi Y, Ohta H, Namba N, Tachibana M, Miyamura T, Miyashita E, et al. Low serum concentrations of anti-müllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:17–21.
- Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65:206–10.
- Ghaleb RM, Fahmy KA. Anti-Müllerian hormone: A marker for ovarian function in systemic lupus erythematosus patients treated with cyclophosphamide. *Joint Bone Spine.* 2013;80:434–5.
- Aikawa NE, Sallum AM, Pereira RM, Suzuki L, Viana VS, Bonfá E, et al. Subclinical impairment of ovarian reserve in juvenile systemic lupus erythematosus after cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:445–9.
- Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:624–7.
- Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoeffer E, Schmalzing M, Fehm T, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Müllerian hormone. *Lupus.* 2011;20:1193–7.
- Atisha-Fregoso Y, Jakez-Ocampo J, Llorente L. Systemic lupus erythematosus in Hispanics. *Autoimmunity.* 2011;44:555–61.
- González LA, McGwin Jr G, Durán S, Pons-Estel GJ, Apte M, Vilá LM, et al. Predictors of premature gonadal failure in patients with systemic lupus erythematosus. Results from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVIII). *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1170–3.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363–9.
- Pons-Estel BA, Sánchez-Guerrero J, Romero-Díaz J, Iglesias-Gamarra A, Bonfá E, Borba EF, et al. Validation of the Spanish, Portuguese and French versions of the Lupus Damage Index questionnaire: data from North and South America, Spain and Portugal. *Lupus.* 2009;18:1033–52.
- Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992;19:1551–8.
- Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Galicier L, et al. Study of anti-Müllerian hormone and its relation to the subsequent probability of pregnancy in 112 patients with systemic lupus erythematosus, exposed or not to cyclophosphamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3785–92.
- Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45:20–4.
- Ma W, Zhan Z, Liang X, Chen J, Huang X, Liao C, et al. Subclinical impairment of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients with normal menstruation not using alkylating therapy. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22:1023–7.