

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**Hormona antimülleriana como factor predictor de respuesta ovárica en
pacientes sometidas a reproducción asistida**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. EDWIN RICARDO ALVARADO AREDO

Asesor:

Rojas Ruiz, Juan Carlos

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6336-1493>

TRUJILLO – PERÚ

2022

I. DATOS GENERALES

1. TITULO

Hormona antimülleriana como factor predictor de respuesta ovárica en pacientes sometidas a reproducción asistida

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Educación en ciencias de la salud

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica o contrastación: Experimental

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

4.1. Escuela de Medicina Humana

4.2. Departamento de Medicina

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Edwin Ricardo Alvarado Aredo

5.2. Asesor: Dr. Juan Carlos Rojas Ruiz

6. INSTITUCION DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Clínica Privada FERTILITA Genética y Reproducción in Vitro, Trujillo, La Libertad, Perú.

7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO

06 meses

7.1. Fecha de Inicio: 01 de enero del 2021

7.2. Fecha de Término: 30 de junio del 2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1 Resumen Ejecutivo del Proyecto de Tesis

En países en desarrollo como el nuestro, las mujeres van ocupando puestos laborales y académicos que antes estaban asignados única y exclusivamente para los hombres. Este hecho hace que muchas mujeres posterguen la maternidad, de tal forma que cuando creen estar dispuestas a embarazarse se encuentran con dificultades fisiológicas propias de la naturaleza femenina que podrían impedir o dificultar un embarazo normal.

En el afán de buscar la forma de determinar si una mujer aún está en condiciones de embarazarse es que se han realizado varios estudios y muchos de ellos plantean a la hormona antimülleriana como factor predictor de respuesta ovárica, es decir, que la concentración adecuada de esta hormona en sangre podría predisponer a un embarazo satisfactorio.

Es por ello que se plantea realizar un estudio al respecto, pero en nuestra localidad. En este estudio se tomará en cuenta a todas las mujeres que acudan a la clínica FERTILITA, los datos se procesarán con el paquete estadístico SPSS 26, con cuadros de entrada doble y el análisis estadístico se hará con la prueba Chi Cuadrado para variables cualitativas y t de student para las variables cuantitativas.

2.2 Planteamiento del problema

La reproducción asistida médicamente se ha convertido en nuestros tiempos en una especialidad médica de gran ayuda para las mujeres que son infértiles.

En los últimos tiempos la tecnología de reproducción asistida ha tenido un desarrollo importante, bien con la fecundación in vitro o con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides; sin embargo, todavía existe el

riesgo de tener mujeres que ante el tratamiento tengan una pobre respuesta al tratamiento o puedan desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica, en ese sentido, se han propuesto diferentes estrategias que permitan predecir la respuesta al tratamiento o calcular la reserva ovárica (1).

Una de las propuestas está basada en el dosaje sérico de la hormona antimülleriana (HAM), la cual, se ha reportado como algo prometedor en el pronóstico de la medicina reproductiva (2). La HAM se ha venido utilizando en el manejo de varios desórdenes endocrinos como el síndrome de ovario políquístico, así como en el diagnóstico de la criptorquidia, anorquia, pubertad precoz o tardía o, en el diagnóstico de los tumores de células granulosas y, también en la función ovárica en mujeres que han recibido quimioterapia, entre otros (3,4).

Sin embargo, la predicción de respuesta ovárica, que es el aumento de ovocitos obtenidos después de aplicar un protocolo de reproducción asistida con fármacos ya sea agonistas o antagonistas de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) no está del todo claro (5,6).

FERTILITA, es una clínica privada dedicada a realizar procedimientos de fertilización in vitro, actualmente las pacientes de nuestra localidad o del norte del país ya no necesitan salir de la ciudad o del país para estos procedimientos.

PROBLEMA

¿Es la hormona antimülleriana factor predictor de respuesta ovárica en mujeres sometidas a reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA genética y reproducción in vitro durante el periodo enero 2021 a junio 2021?

2.3 Antecedentes del problema

Cano et al en Córdoba propusieron a la hormona antimülleriana (HAM) como biomarcador de reserva ovárica (RO), predictor cuantitativo y cualitativo en tratamientos de reproducción asistida (TRA) en 96 mujeres infértiles entre 30 y 40 años, excluyéndose a pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y con HAM mayores a 6 ng/ml. A 57 de las mujeres se les realizó transferencia embrionaria, 12 de ellas quedaron embarazadas; encontrándose HAM de $2,89 \pm 1,69$ ng/ml en las embarazadas y de $1,55 \pm 1,24$ ng/ml en las no embarazadas ($p=0,02$) y en ovocitos recuperados, $7,42 \pm 4,69$ y $4,51 \pm 3,81$ ($p=0,03$) respectivamente. Además, se encontró correlación positiva entre HAM con RO ($r=0,657$, $p<0,001$) y ovocitos recuperados ($r=0,667$, $p<0,001$). Empleando la correlación de Spearman: Se concluye que HAM sérica es un buen predictor del número de ovocitos maduros recuperados y puede ser empleado para predecir probabilidades de embarazo en TRA (7).

Knez J et al, en Eslovenia, evaluaron la capacidad pronóstica de la HAM (hormona antimülleriana) para predecir respuestas excesivas o pobres a la estimulación ovárica mediante protocolos con agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) en pacientes que se someten a procedimientos farmacológicos de reproducción asistida. En este estudio se incluyeron de manera prospectiva a 623 mujeres que se sometieron a estimulación ovárica para reproducción asistida. Las mediciones de los valores de la HAM en la sangre se obtuvieron de todas las mujeres, al inicio y a los seis meses siguientes de la estimulación ovárica; encontrando que la HAM se correlacionó significativamente con el número de ovocitos recuperados, esto se determinó mediante un análisis de regresión simple (coeficiente de regresión de 1,130; IC 95%: 0,977-1,283). En este estudio experimental la HAM fue mejor predictor de la respuesta ovárica tanto excesiva (> 19 ovocitos) como deficiente (< 4 ovocitos) (áreas bajo la curva (AUC) de 0,882 y 0,816,

respectivamente). Se concluyó que el aumento de los niveles en sangre de la HAM mostraron una fuerte correlación con el nivel de respuesta a la estimulación ovárica (coeficiente de regresión de 1,130; IC 95%: 0,977-1,283) (8).

En un estudio realizado en Brasil por Scheffer J et al, se evaluaron las asociaciones de la calidad del embrión y los marcadores de reserva como la edad, la hormona folículo estimulante (FSH) y la HAM. Prospectivamente se estudiaron a 120 mujeres infértiles, con una edad media de $33,03 \pm 4,15$ años al momento del estudio. En el tercer día del ciclo, el nivel sérico de la HAM fue de $3.50 \pm 1,54$ ng/mL, de la FSH $6,29 \pm 1,53$ mUI/ mL y las mujeres contaban con $16,57 \pm 7,0$ folículos antrales. La media de ovocitos recuperados después del tratamiento, fue de $11,80 \pm 5,25$ ovocitos. Lo más relevante en este estudio es que se observó una relación significativa entre la hormona antimülleriana (HAM) y el recuento de folículos identificados después del tratamiento ($r=0,29$, $P=0,01$). Además, se determinaron relaciones significativas entre la HAM y el número de embriones obtenidos después del tratamiento ($r=0,19$, $P=0,04$) (9).

Cui L et al, en China, a través de una revisión sistemática, evaluaron la evidencia de los ensayos clínicos aleatorios publicados sobre la eficacia y seguridad de la estimulación ovárica, pero teniendo como referente a la hormona antimülleriana (HAM); considerando los embarazos en curso, los resultados primarios fueron a favor del grupo basado en la HAM, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas [RR = 0,95, IC 95% (0,84-1,08), $P = 0,44$]. En la prueba del síndrome de hiperestimulación ovárica, se estuvo a favor del grupo basado en la HAM, pero, aun así, no hubo diferencias estadísticamente significativas [RR = 0,68; IC 95% (0,43-1,06), $P = 0,09$]. Sólo la duración de la estimulación estuvo a favor del grupo basado en la hormona antimülleriana y con una diferencia estadísticamente significativa (10).

Valdera et al, hicieron una evaluación de la capacidad de la hormona antimülleriana para predecir la alta respuesta en pacientes con reproducción asistida in vitro, incluyeron retrospectivamente 392 mujeres entre 19 y 46 años, correlacionándose esta hormona con el número de ovocitos, agrupados como hiporespuesta (3 o menos ovocitos) y normorespuesta (más de 3 ovocitos)., evaluándose diferentes puntos de corte, y determinando mediante curvas RC que 9.29 ng/ml de la hormona proporciona especificidad del 99% y valor predictivo positivo del 86%, similar a lo reportado por la literatura. (11).

2.4 Justificación del proyecto

En medicina reproductiva es fundamental contar con marcadores que permitan predecir la respuesta ovárica ante un tratamiento de fertilidad; para ello, se han utilizado varios parámetros como predictores de la respuesta ovárica, una de ellos es el nivel sérico basal de FSH en el tercer día del ciclo menstrual y parecería ser el mejor predictor, pero con una significativa variabilidad interindividual y también de un ciclo menstrual a otro, por esta razón otra de las propuestas lo constituye la HAM, sin embargo hay pruebas contradictorias sobre si la hormona antimülleriana (HAM) además de su conocido papel en la evaluación de la reserva ovárica, es también un marcador adecuado en la determinación de la calidad de los ovocitos.

Por lo descrito, las pruebas de reserva ovárica permiten conocer una posible respuesta a la hiperestimulación ovárica, por lo tanto, la hormona antimülleriana (HAM) ha cobrado importancia como un nuevo marcador de prueba ovárica. Por lo anteriormente descrito, se ha sugerido que la HAM está fuertemente asociada a la producción de ovocitos después de la estimulación ovárica y, por lo tanto, podría ser capaz de predecir no solo la respuesta ovárica sino también la calidad de ovocitos.

Dado que somos un país en vías de desarrollo, muchas mujeres postergan y seguirán postergando sus embarazos, es por ello que con este tipo de estudios se obtendrá un beneficio para muchas mujeres que decidan postergar su gestación ya sea por motivos laborales, académicos u otras razones, así mismo se contribuirá a tener hogares más estables y a tener ciudadanos con mejor estilo de vida. Por el lado académico se espera se incremente el número de establecimientos que brindan asistencia en reproducción asistida para así estar al nivel de otros centros en el mundo.

2.5 Objetivos

2.5.1 Objetivo General

Determinar si la hormona antimülleriana es factor predictor de respuesta ovárica en pacientes sometidas a reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA, en el periodo enero a junio del 2021.

2.5.2 Objetivos Específicos

- Describir la edad e índice de masa corporal de las en pacientes a ser sometidas a reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA
- Determinar el nivel de hormona antimülleriana en pacientes a ser sometidas a reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA
- Determinar el número de ovocitos recuperados en pacientes sometidas a reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA.
- Determinar la frecuencia de embarazos en curso en pacientes sometidas a reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA.

2.6 Marco Teórico

La HAM, también conocida como sustancia inhibidora de Müller, es una glicoproteína específica de las gónadas que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (12). Durante la diferenciación fetal, las células de Sertoli testiculares comienzan a producir HAM en la 7ª semana de embarazo, lo que lleva a una regresión de los conductos müllerianos y al inicio del desarrollo del fenotipo masculino (13). Por otro lado, la falta de expresión de la HAM durante la embriogénesis permite que los conductos müllerianos se diferencie en los órganos genitales femeninos internos como el útero, las trompas de Falopio y los dos tercios superiores de la vagina.

En las mujeres, la producción de HAM comienza en las células granulosas de los pequeños folículos en crecimiento, en particular los folículos primarios y preantrales al final del tercer trimestre del embarazo (alrededor de la 36ª semana de gestación) y, alcanza su punto máximo aproximadamente a los 25 años de edad (12). Posteriormente, la concentración de HAM disminuye progresivamente con la edad y se hace indetectable en la menopausia, lo que refleja la disminución de un conjunto de folículos primordiales y en desarrollo (14).

Dado que el desarrollo de los folículos está dado por la HAM, la medición de esta hormona en la sangre se ha aplicado a una amplia gama de aplicaciones clínicas, principalmente en base a su capacidad de reflejar el número de folículos presentes en los ovarios (15,16). Se ha sugerido que la HAM predice la respuesta ovárica a la hiperestimulación de los ovarios para la fertilización in vitro y por lo consiguiente, para definir el momento en que se da la menopausia (17,18).

Fisiológicamente, los datos recientes confirman que la HAM es un marcador folicular que determina el inicio del crecimiento de los folículos y, posteriormente, la producción de estradiol de los pequeños folículos

antrales antes de la selección. Hay datos muy limitados sobre las relaciones entre la HAM y la fertilidad natural en las diferentes etapas de la vida reproductiva por lo que es necesario seguir estudiando la marcada variabilidad en este sentido. La HAM puede evaluar el rendimiento de ovocitos después de la estimulación ovárica y ha mostrado una fuerte correlación positiva con el número de ovocitos recuperados (19 - 21).

Las mujeres que son sometidas a reproducción asistida, pueden tener diferentes tipos de respuesta ovárica a los protocolos establecidos, esa respuesta se clasifica en función a los ovocitos recuperados y puede haber tres tipos de respuesta, aquellos que tiene pobre respuesta, otros con respuesta adecuada y por último, la hiperestimulación ovárica (22).

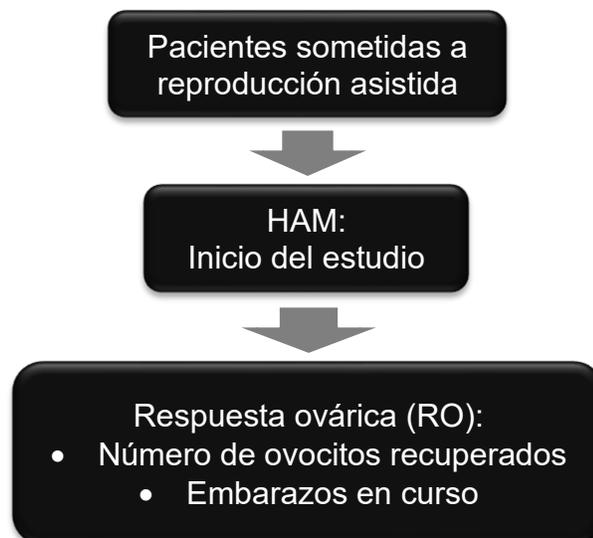
2.7 Hipótesis

La hormona antimülleriana es factor predictor de respuesta ovárica en pacientes sometidas a reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA, en el periodo enero a junio del 2021.

2.8 Material y Metodología

2.8.1 Diseño del Estudio

El estudio es observacional, analítico, longitudinal, prospectivo, con diseño predictivo.



2.8.2 Población, muestra y muestreo

Población de Estudio

Estará constituida por las pacientes que sean sometidas a tratamientos de reproducción asistida, criopreservación de óvulos e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) durante el periodo comprendido entre enero y junio del 2021 en la clínica privada FERTILITA genética y reproducción in vitro y que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años sometidas a reproducción asistida
- Mujeres nulíparas
- Pacientes que deseen someterse a fecundación in vitro
- Pacientes que busquen criopreservación de óvulos
- Pacientes que deseen inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

Criterios de Exclusión:

- Mujeres con embarazos previos
- Antecedentes previos de abortos
- Fecundación in Vitro en ciclo natural
- Índice de masa corporal > 30
- DM-2, HTA, Hiperprolactinemia, Hipotiroidismo, Cirugía ovárica, Tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia.

Unidad de Análisis:

Paciente que sea sometida a reproducción asistida, fecundación in vitro, criopreservación de óvulos o ICSI durante el periodo comprendido entre abril del 2020 a marzo del 2021 en la clínica privada FERTILITA Genética y Reproducción in Vitro.

Unidad de Muestreo:

En este caso es lo mismo que la unidad de análisis.

Muestra

La muestra estará conformada por 60 pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida en la clínica privada FERTILITA, en el periodo enero a junio del 2021.

Tamaño muestral:

Se determina por la fórmula estadística para análisis de regresión:

$$n = \left[\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{C(p)} \right]^2 + 3$$

Donde, $C(p) = \text{arctanh}(p)$ es la transformación Z de Fisher, y es el coeficiente de correlación p entre las variables. Además,

$Z_{1-\alpha/2} = 2,58$ Valor normal con el 1% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 1,645$ Valor normal con el 95% de potencia

$\rho = 0,657$ Coeficiente de correlación entre HAM y número de ovocitos recuperados (7)

Reemplazando se tiene:

$$n = \left[\frac{1,96 + 1,282}{\text{arctanh}(0,657)} \right]^2 + 3$$

n = 32 pacientes, como mínimo.

En el presente estudio se considerará un tamaño de muestra de 60 pacientes.

2.8.3 Definiciones operacionales de variables

Respuesta ovárica (5,12)

La respuesta ovárica se considera a la cantidad de ovocitos recuperados luego del tratamiento, estas deben ser entre 4 y 19; cuando son inferiores a 4 se denomina respuesta deficiente y cuando es superior a 19 se denomina respuesta excesiva.

Hormona antimülleriana (23)

La hormona antimülleriana (HAM) es una glicoproteína dimérica, en las mujeres, la HAM es producida por células de granulosa, folículos preantrales y antrales; su principal papel fisiológico en los ovarios parece limitarse a inhibir el desarrollo de las primeras etapas del desarrollo folicular. Las evaluaciones de la HAM se realizan en suero sanguíneo como parte de los diagnósticos rutinarios de fertilidad; estas mediciones se realizan a los 6 meses del inicio de la estimulación ovárica.

| Variable | Tipo | Escala | Indicador |
|------------------------------|--------------|--------|-----------|
| Respuesta ovárica: | | | |
| • N° de ovocitos recuperados | Cuantitativa | Razón | ovocitos |
| • Embarazos en curso | Cuantitativa | Razón | Si-no |
| Hormona antimülleriana (HAM) | Cuantitativa | Razón | ng/mL |
| Covariables | | | |
| • Edad | Cuantitativa | Razón | Años |
| • IMC | Cuantitativa | Razón | Kg/m2 |

2.8.4 Procedimiento de recolección de datos

Ingresarán en el estudio todas las mujeres que acudan a la clínica privada FERTILITA Genética y Reproducción in Vitro durante el periodo comprendido entre abril del 2020 a marzo del 2021 y que cumplan los criterios de selección; se solicitará la autorización al director de esta institución y luego se procederá de la siguiente manera:

1. Todas aquellas mujeres que tengan indicaciones para el protocolo de reproducción asistida ya sea con agonistas o antagonistas de la GnRH serán incluidas; se realizará una medida basal de la HAM, se realizará la monitorización folicular, junto con la medición de las concentraciones séricas de FSH, LH, E₂ y P.

2. Las evaluaciones de la HAM en suero sanguíneo se realizarán como parte de los diagnósticos rutinarios de fertilidad y la medida para evaluar el rendimiento diagnóstico será realizada a los 6 meses de iniciada la estimulación ovárica.

2.8.5 Plan de análisis de datos

El análisis de realizará utilizando el paquete estadístico SPSS 26, y las variables cualitativas serán presentadas en tablas de frecuencias, y las cuantitativas con medias y desviaciones estándar.

El análisis de la hormona antimülleriana como factor predictor de respuesta ovárica en las pacientes será realizada empleando la regresión lineal simple de la hormona antimülleriana como independiente y el número de ovocitos como dependiente, y la prueba t de Student para evaluar su efecto. Las covariables serán incorporadas en el análisis empleando la regresión lineal múltiple. Asimismo, como factor predictor de los embarazos en cursos será

analizado empleando la regresión logística binaria, en el cual también podrá ser incluidas las covariables.

La significación estadística será considerada si $p < 0,05$.

2.8.6 Aspectos éticos

La presente investigación se adhiere a las normas de la Declaración de Helsinki II, así mismo será evaluada y contará con la autorización del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

La información obtenida durante la investigación será de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en confidencialidad los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados obtenidos. Se solicitará consentimiento informado siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (24,25). Seguiremos los artículos 6, 7, 21 y 23 de la declaración de Helsinki; dado que el estudio será realizado en el Perú, seguiremos las recomendaciones dadas por el Instituto Nacional de Salud y del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

2.9 Cronograma

Este estudio constará de las siguientes etapas:

1. Revisión bibliográfica.
2. Elaboración del proyecto.
3. Captación de datos.
4. Procesamiento y análisis de datos.
5. Elaboración del informe final.

DIAGRAMA DE GANT

| FASES | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | RESPONSABLE |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------------------|
| REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | █ | | | | | | AUTOR |
| ELABORACIÓN DEL PROYECTO | █ | | | | | | AUTOR Y ASESOR |
| CAPTACIÓN DE DATOS | | █ | █ | █ | █ | | AUTOR |
| PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS | | | | | | █ | AUTOR, ESTADISTICO |
| ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL | | | | | | █ | AUTOR, ASESOR |

2.10 Presupuesto detallado

| Naturaleza del Gasto | Descripción | Cantidad | Precio Unitario | Precio Total |
|-------------------------|--------------------------|-----------|-----------------|---------------------|
| 2.10.1 Bienes | | | | Nuevos Soles |
| 5.12 | Papel Bond A4 | 01 millar | 0,01 | 100,00 |
| 5.12 | Lapiceros | 5 | 2,00 | 10,00 |
| 5.12 | Resaltadores | 03 | 10,00 | 30,00 |
| 5.12 | Correctores | 03 | 7,00 | 21,00 |
| 5.12 | CD | 10 | 3,00 | 30,00 |
| 5.12 | Archivadores | 10 | 3,00 | 30,00 |
| 5.12 | Perforador | 1 | 4,00 | 4,00 |
| 5.12 | Grapas | 1 paquete | 5,00 | 5,00 |
| 2.10.2 Servicios | | | | |
| 2.23 | Internet | 100 | 2,00 | 200,00 |
| 1.11 | Movilidad | 200 | 1,00 | 200,00 |
| 2.44 | Empastados | 10 | 12 | 120,00 |
| 2.44 | Fotocopias | 300 | 0,10 | 30,00 |
| 7.12 | Asesoría por Estadístico | 2 | 250 | 500,00 |
| 2.44 | Tipeado | 70 | 0,50 | 100,00 |
| 2.44 | Impresiones | 300 | 0,30 | 100,00 |
| | | | TOTAL | 1 430,00 |

2.11 Bibliografía

1. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *New Engl J Med*. 2017; 377(17):1657-65.
2. Mendoza-Celaya Jerson, Kably-Ambe A, Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez A, Benítez-Castro K. Correlación entre las concentraciones séricas de hormona antimülleriana y la edad de la mujer con la tasa de recuperación ovular y embarazo. *Ginecol Obstet Mex*. 2019; 87(8):535-542.
3. Lambert-Messerlian G, Plante B, Eklund E, Raker C, Moore R. Levels of antimüllerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2016; 105:208-13.
4. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of poly-cystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2018;110(3):364-379.
5. Å. Magnusson, L. Nilsson. The addition of anti-Müllerian hormone in an algorithm for individualized hormone dosage did not improve the prediction of ovarian response, a randomized, controlled trial. *Human Reproduction*. 2017; 32(4): 811–819.
6. Rodríguez K, Martínez A, Gutiérrez Á, Flores R. Hormona antimülleriana como marcador de respuesta ovárica en pacientes tratados por fertilización in vitro. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2021; 35(1): e230.
7. Cano N, Genesio K, Nieves MT, Battello N, Anduaga I, Avendaño C, et al. La hormona antimülleriana, predictora de respuesta ovárica y embarazo en tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad. 2015. Disponible en: <https://www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/2015/05/cano.pdf>
8. Knez J, Kovačić B, Medved M, Vlasisavljević V. What is the value of anti-Müllerian hormone in predicting the response to ovarian stimulation with GnRH agonist and antagonist protocols? *Reprod Biol*

Endocrinol RBE. 2015; 13:58.

9. Scheffer JB, Scheffer BB, de Carvalho RF, Rodrigues J, Grynberg M, Mendez Lozano DH. Age as A Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response. *Int J Fertil Steril*. 2017;11(1):40-6.
10. Cui L, Lin Y, Lin J, Wang F. AMH-based ovarian stimulation versus conventional ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):913-22.
11. Valdera C, Hernández C, Plaza J, Albi M. Hormona antimülleriana como predictor de respuesta ovárica. Revisión de la literatura y validación del test en nuestra unidad de reproducción asistida. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(6):549-554
12. Revelli A, Biasoni V, Gennarelli G, Canosa S, Dalmaso P, Benedetto C. IVF results in patients with very low serum AMH are significantly affected by chronological age. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33:603–609.
13. Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Ghaffari F. Anti-Müllerian Hormone: genetic and environmental effects. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2018; 476:123-9.
14. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers*. 2016; 2016:5246217.
15. Wiweko B, Handayani LK, Harzif AK, Pratama G, Muharam R, Hestiantoro A, et al. Correlation of anti-Müllerian hormone levels with metabolic syndrome events in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed Yazd Iran*. 2020;18(3):187-92.
16. Crespo RP, Bachega TASS, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(3):352-61.
17. Massarotti C, La Pica V, Sozzi F, Scaruffi P, Remorgida V, Anserini P. Influence of age on response to controlled ovarian stimulation in

- women with low levels of serum anti-Müllerian hormone. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 9 marzo de 2020;1-5.
18. Poulsen LC, Englund ALM, Andersen AS, Bøtkjær JA, Mamsen LS, Damdimopoulou P, et al. Follicular hormone dynamics during the midcycle surge of gonadotropins in women undergoing fertility treatment. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(4):256-68.
 19. Kano M, Hsu JY, Saatcioglu HD, Nagykerly N, Zhang L, Morris Sabatini ME, et al. Neoadjuvant Treatment with Müllerian-Inhibiting Substance Synchronizes Follicles and Enhances Superovulation Yield. *J Endocr Soc*. 2019;3(11):2123-34.
 20. Moreau J, Gatimel N, Simon C, Cohade C, Lesourd F, Parinaud J, et al. Age-specific anti-Müllerian hormone (AMH) levels poorly affects cumulative live birth rate after intra-uterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:100043.
 21. Dewailly D, Laven J. AMH as the primary marker for fertility. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):D45-51.
 22. Tshzmachyan R, Hambartsoumian E. The role of Letrozole (LE) in controlled ovarian stimulation (COS) in patients at high risk to develop ovarian hyper stimulation syndrome (OHSS). A prospective randomized controlled pilot study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(2):101643.
 23. Ozzola G. [Anti-Müllerian hormone: A brief review of the literature]. *Clin Ter*. 2017;168(1): e14-22.
 24. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
 25. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.

ANEXO 1

HORMONA ANTIMULLERIANA COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA OVÁRICA EN PACIENTES SOMETIDAS A REPRODUCCIÓN ASISTIDA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

01.Edad: años

02.Peso: kg

03.Talla: cm

04.IMC: Kg/m²

05.HAM:ng/mL