

En esta sección los trabajos presentados deberán reunir las siguientes condiciones:

1. Deberán estar escritos en castellano.
2. Preferentemente en Word.
3. No deberán superar preferentemente las 25 carillas de hoja tamaño A4, escritas en cuerpo de letra 12, a doble espacio.
4. El ordenamiento de los mismos deberá seguir la estructura clásica de:
 - a. Título.
 - b. Autores, centro al que pertenecen y correo electrónico de contacto.
 - c. Resumen en castellano y en inglés (excluyente) de no más de 200 palabras.
 - d. Palabras clave: no más de 5 (cinco).
 - e. Introducción.
 - f. Material y métodos.
 - g. Resultados.
 - h. Discusión.
5. Las abreviaturas deberán ser definidas al ser mencionadas por primera vez,

excepto aquellas aceptadas por convención (por ejemplo, FIV, ICSI, etc).

6. Tablas y cuadros: en blanco y negro, teniendo especial cuidado de ser bien referidos desde el texto.
 7. Figuras: todas serán en blanco y negro.
 8. Bibliografía: las citas se harán en el texto y se ordenarán en forma correlativa al final del trabajo por orden de aparición. Las citas de revistas deberán consignarse de la siguiente manera:
 - a) apellido completo e iniciales de los 3 primeros autores, sin puntos y separados por comas; si hubiera más, puede colocarse "et al"; b) título del trabajo; c) abreviatura del nombre de la revista (tal como figuran en el Index Medicus); y e) año, volumen, número de la revista (optativo), página inicial y final.
- En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

Utilidad de la hormona antimülleriana (AMH) según especialistas latinoamericanos en reproducción asistida

Pedro José González Serrano

Hospital Universitario del Río. Cons. 136. Programa de Fertilidad. Cuenca, Ecuador.
Director: Dr Roberto Coco, Buenos Aires, Argentina.

Reproducción 2014;29:89-97

Resumen

Con la finalidad de evaluar la utilidad que tiene la determinación de la hormona antimülleriana (AMH) para los médicos especialistas en fertilidad de Latinoamérica, se diseñó un estudio transversal, descriptivo, observacional, exploratorio de tipo cuali-cuantitativo para lo que se realizó un cuestionario on-line o presencial, para conocer el valor que los reproductólogos le confieren a la AMH como marcador de reserva ovárica, su utilidad en el tratamiento de las pacientes infértiles, y su relación con las patologías relacionadas a dichos tratamientos. El cuestionario se envió a todas las instituciones afiliadas tanto a SAMER (Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva) como a la RedLara (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida), y contestaron 50 profesionales. Al analizar los datos obtenidos se concluye que no existe uniformidad de criterios y en algunos casos ni siquiera se observa una tendencia en las recomendaciones. Sin embargo, se observaron ciertas asociaciones estadísticamente significativas ($P < 0,05$) en ciertas recomendaciones de los especialistas que parecen ser influenciadas por

el lugar de atención habitual (consultorio privado o centro especializado) y por la forma de percibir sus honorarios (obra social/seguro de salud vs privado).

Palabras claves. AMH, hormona Antimülleriana, honorarios medicos, cuestionario, envejecimiento Ovarico, marcadores Ováricos, Infertilidad, reserva ovárica.

Practical use of anti-Müllerian hormone (AMH) by Reproductive Medicine specialists in Latin America

Summary

In order to evaluate the utility of the determination of AMH given by Fertility Physicians in Latin America, I designed a cross-sectional, descriptive, observational, exploratory qualitative and quantitative study for which an online and onsite questionnaire was performed. This questionnaire aimed to evaluate the value given to AMH by Infertility professionals in different circumstances: AMH as a Marker of Ovarian Reserve, AMH's utility in the treatment of infertile couples, and its relationship with some pathological situations related infertility or its treatment.

Correspondencia: Pedro José González Serrano
E-mail: pedrojgonzalezs@gmail.com

I surveyed 50 professionals affiliated to SAMER (Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva) and RedLARA (Red latinoamericana de Reproducción asistida). Conclusions. The recommendations given by the participants are not unanimous in none of the circumstances asked. It also was observed a statistically significant ($p < 0.05$) influence by the place of usual care (private practice Vs Institutional) and the way in which they receive their fees (social security health Vs Direct payment) on some responses / recommendations.

Key words. AMH, Antimüllerian Hormone, Latin-America, medical fees, ovarian reserve, questionnaire, infertility, ovarian aging, ovarian reserve markers.

Introducción

La medición de la reserva ovárica es un dato esencial en la historia clínica reproductiva femenina, ya que una reserva ovárica disminuida se asocia a una disminución de la fertilidad por causas relacionadas al envejecimiento ovárico. Esto, por ende, provoca baja respuesta a tratamientos de reproducción asistida, por lo que este dato no solo tiene carácter diagnóstico, sino también pronóstico y terapéutico. Entre los marcadores clásicos de reserva ovárica están la edad, el conteo antral ecográfico, la FSH, el estradiol basal, las inhibinas, los *tests* dinámicos; siendo estos cuatro últimos dependientes del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En los últimos años, ha surgido la medición de la hormona antimülleriana (AMH) como un marcador novedoso de reserva ovárica. La AMH es miembro de la familia de glicoproteínas TGF β , y en la mujer, es producida por las células de la granulosa de folículos preantrales y primordiales en el ovario, cuya función es inhibir de manera paracrina el reclutamiento de folículos primordiales y disminuir la sensibilidad de los folículos antrales pequeños a la FSH. Al ser secretada por folículos que todavía no han sufrido el reclutamiento cíclico, la AMH no es dependiente del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, característica que la diferencia de los demás marcadores clásicos de reserva ovárica, y le confiere ciertas ventajas, como una escasa o casi nula variabilidad durante el ciclo menstrual, y una disminución más “notoria” durante el trayecto de edad fértil femenino. Es-

tas características hacen de la AMH un excelente marcador de reserva ovárica.

Además de ser útil como marcador de reserva ovárica, la AMH ha demostrado proveer de datos importantes, en los tratamientos de reproducción asistida, ya que muestra una excelente correlación con el número de ovocitos recuperados tras la punción ovárica, y hay estudios que aseguran que logra predecir con alto grado de certeza la cancelación del ciclo, la pobre respuesta ovárica y hasta el clivaje embrionario. Por lo dicho entendemos que la AMH nos otorga tanto datos diagnósticos como pronósticos. Pero también hay trabajos que le otorgan cierta utilidad terapéutica, y se sugiere que su determinación podría guiar el tipo y dosis de protocolo de estimulación ovárica a utilizarse durante el ciclo. Además, podría tener cierta capacidad predictiva de incremento o disminución de dosis de gonadotropinas en día 6 del ciclo de estimulación ovárica controlada. Por último, se ha encontrado una relación entre los niveles de AMH y patologías relacionadas, como el síndrome de ovario poliquístico, el hiperandrogenismo y el síndrome de hiperestimulación ovárica, teniendo en todos ellos valores más altos de lo esperado para la edad. A pesar de todos los beneficios antes mencionados, al momento no se ha podido demostrar una relación significativa entre niveles de AMH y embarazo. Tal vez esto se deba a que la AMH evalúa con alto grado de precisión uno de los dos gametos necesarios para que se dé el desarrollo embrionario exitoso y, evidentemente, no nos otorga información acerca del endometrio.

La determinación de AMH está disponible en algunos países de Latinoamérica, y como todo nuevo *test*, goza de la aceptación de muchos profesionales, pero también existen grupos que se resisten a solicitarla porque dudan de su verdadera utilidad.

Objetivos

1. Objetivo general:

Caracterizar la opinión que tienen los médicos especialistas en reproducción asistida acerca de la utilidad clínica de la determinación de AMH en mujeres infértiles.

2. Objetivos específicos:

2.1. Objetivar la utilidad clínica que conceden los especialistas en fertilidad a la determinación de AMH como marcador de reserva ovárica.

2.2. Determinar la utilidad clínica que los especialistas en fertilidad le otorgan a la determinación de AMH en la planificación y seguimiento de los distintos tratamientos de fertilidad.

2.3. Conocer la utilidad clínica que los especialistas en fertilidad le conceden a la determinación de AMH como marcador diagnóstico y pronóstico de patologías relacionadas a infertilidad y a la estimulación ovárica controlada (EOC), específicamente el síndrome de ovario poliquístico, síndrome de hiperestimulación ovárica y baja respuesta a la EOC.

Material y métodos

Diseño

- Enfoque: Descriptivo, observacional, exploratorio de tipo cuali-cuantitativo.
- Temporalidad: Transversal.
- Población: Médicos especialistas en Fertilidad asociados a SAMER (Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva) y Red Latinoamericana de Reproducción Asistida.
- Muestra: Médicos que accedan a la realización del cuestionario propuesto (muestreo accidental).

Técnicas e instrumentos: Aplicación de una encuesta mediante cuestionario anónimo, de opción múltiple con respuestas no mutuamente excluyentes. Dicho cuestionario fue probado mediante un *test* piloto y adecuado para su uso.

Dado el muestreo no probabilístico, ya que las personas encuestadas fueron incluidas en la muestra por estar en tiempo y forma dentro del grupo a muestrear, se propusieron dos modalidades de recolección de datos:

-*Presencial:* El investigador está presente durante el desarrollo del cuestionario y accede a aclarar cualquier duda acerca de las preguntas y acápites expuestos.

-*A distancia (vía correo electrónico):* En caso de que el profesional no accediera por falta de tiempo u otro motivo a la entrevista personal, se procedió a enviar el cuestionario por correo electrónico, y responder preguntas e inquietudes por este mismo medio.

Posibles sesgos: La mayoría de los médicos que respondió lo hizo en forma *on-line*, por lo que pudo haber quedado excluido un grupo de médicos que no utilizan computadora, o que no tuvieron tiempo de responder la entrevista en su momento.

Tendencia: Solo se encuestó a médicos que están asociados a SAMER y Red Latinoamericana de Reproducción Asistida.

Análisis de los datos

Los datos recabados de las encuestas fueron volcados en una planilla de datos en Microsoft Excel para su posterior procesamiento y análisis con programa estadístico SPSS.

Para el análisis específico de los datos, se trabajó con variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio) y medidas de dispersión (desvío estándar).

Algunas variables, cuyas respuestas fueron tomadas de forma abierta en una primera instancia, luego se categorizaron o agruparon para su mejor interpretación.

Luego, en base a los objetivos planteados, se aplicaron los test estadísticos correspondientes según la naturaleza de los datos obtenidos.

Para el análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas:

- *Microsoft Office Excel.*
- *SPSS versión 11.5.*
- *SAS versión 9.1.*

Se utilizaron los siguientes *test*:

- Prueba de la probabilidad exacta de Fisher.
- Estadística Chi-cuadrado de Pearson.

Se consideraron estadísticamente significativas las pruebas de hipótesis con valores de *P* asociados inferiores a 0,05 ($P < 0,05$).

Las proporciones se calcularon como: casos/total de la muestra. Se aplicaron IC 95% (intervalos de confianza del 95%) de la proporción para ver cómo esa proporción se podría presentar en la población general.

Resultados

Muestra: Cincuenta médicos especialistas en medicina reproductiva asociados a SAMER accedieron a responder el cuestionario. La muestra presentó una edad promedio de $48 \pm 11,1$ años, con $18 \pm 10,6$ años promedio de experiencia en medicina reproductiva y que en promedio reciben 30 primeras consultas por fertilidad / mes. El 80% de los encuestados atiende en centros dedicados

exclusivamente a fertilidad, mientras que el 20% restante lo hace en su consultorio en particular. El 68% recibe sus honorarios en forma particular y el 32% restante trabaja con obras sociales o pre-pagas.

Situaciones ante las cuales los profesionales recomiendan solicitar AMH para evaluar la reserva ovárica en una paciente infértil

De todos los médicos encuestados, el 88% recomienda pedir AMH en alguna circunstancia para medir la reserva ovárica, mientras que el 12% de ellos no recomienda bajo ninguna circunstancia pedir AMH para evaluar la reserva ovárica.

El 62% de los participantes señaló que solicita AMH cuando hay una sospecha clínica de falla ovárica precoz. El 38% indicó que recomienda solicitar a quienes ya han tenido una mala respuesta en una estimulación previa. El 36% de los encuestados manifestó que se debería solicitar a todas las pacientes mayores de 35 años, y el 30% recomendó solicitarla a pacientes con FSH entre 12,5-20 UI.

Aquellos médicos participantes que no recomiendan solicitar AMH para medir la reserva ovárica, utilizan el recuento de folículos antrales, seguido por FSH, luego estradiol basal, y por último LH.

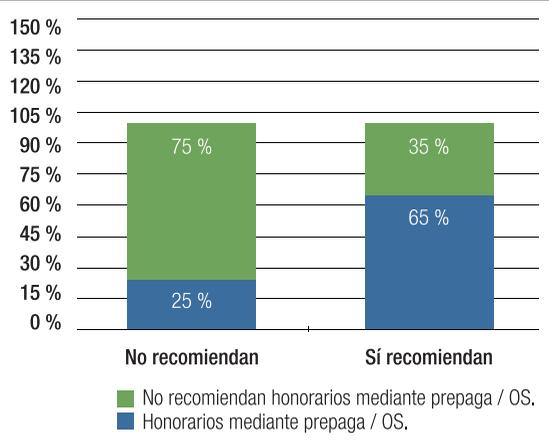
¿Recomiendan los reproductólogos solicitar AMH para predecir el número de ovocitos a recuperar en un procedimiento de alta complejidad?

El 68% de los médicos participantes sí recomiendan determinar la AMH en, por lo menos, alguna circunstancia, mientras que el 32% definitivamente no recomienda solicitar AMH. Estos datos no varían significativamente si se los cruza por edad de los médicos o experiencia en fertilidad. Sin embargo, cuando se analizó la forma en que obtienen sus honorarios, como demuestra el gráfico a continuación, se denotó claramente que la mayor parte de los médicos que no recomiendan AMH, reciben sus honorarios de manera particular, mientras que la mayor parte de los que sí recomiendan medir esta hormona, reciben sus honorarios mediante prepaga / obra social. En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluyó que existen diferencias estadísticamente significativas entre los médicos que recomiendan y no recomiendan dosar AMH con respecto a la forma como perciben sus honorarios ($P = 0,009$).

Del 68% de encuestados que sí recomendó solicitar AMH para poder predecir el número de ovocitos a recuperar, las situaciones más frecuentemente mencionadas fueron:

1. Cuando la FSH basal está elevada.
2. Aquellas pacientes que han tenido una baja respuesta a un ciclo previo.
3. Bajo conteo de folículos antrales.

Figura 1.



¿Recomiendan los especialistas guiar el protocolo de estimulación en base a los niveles de AMH?

El 50% de los médicos participantes recomienda guiar el protocolo de estimulación en base a los niveles de AMH y el 50% restante no lo recomienda. Con una confianza del 95% podemos concluir que el verdadero porcentaje de médicos que recomienda guiar el protocolo de estimulación en base a los niveles de AMH se encuentra entre 46% y 74%. Y esta recomendación no parece estar influenciada por la edad del participante, ni por la experiencia, lugar de trabajo o la forma de recibir sus honorarios.

¿Qué protocolo se recomienda ante una AMH alta con todos los otros parámetros normales?

El 54% de los participantes recomienda un protocolo para altas respondedoras, el 40% de los participantes no toma en cuenta el valor de AMH para

guiar su protocolo de estimulación y el 6% restante recomienda un protocolo para bajas respondedoras.

¿Qué protocolo se recomienda en caso de tener una AMH baja o muy baja?

En este caso, el 80% de las respuestas se refirió a protocolos para baja respuesta y solo el 14% no modifica el protocolo.

¿Recomiendan los especialistas solicitar AMH durante un ciclo de estimulación?

La mayor parte de los participantes no recomienda solicitar AMH durante un ciclo de estimulación debido a que la solicita antes del ciclo. Con ese dato no puede variar la conducta terapéutica; falta evidencia científica que lo recomiende porque nunca lo ha hecho o porque le basta con los demás marcadores de reserva ovárica. Nótese que las preguntas en una primera instancia fueron abiertas para que el médico pueda expresarse sobre la respuesta; para analizarlas se procedió a categorizar dichas respuestas en base a sus similitudes.

¿Recomiendan los especialistas solicitar AMH a pacientes en quienes sospecha de un síndrome de ovario poliquístico?

El 60% de los participantes no recomienda solicitar AMH cuando se sospecha de síndrome de ovario poliquístico. Con una confianza del 95% podemos concluir que la verdadera proporción de médicos que no recomienda utilizar AMH cuando sospecha de síndrome de ovario poliquístico se encuentra entre 46% y 74% [proporción 0,60; IC 95% (0,46; 0,74)].

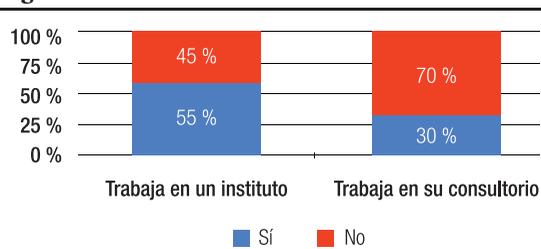
Cuando se cruzaron los datos por edad, experiencia y forma de recibir los honorarios, se observó que continúa la misma tendencia. Sin embargo, al comparar los datos, con el lugar de atención, se puso en evidencia que la mayor parte de los médicos que atienden en su consultorio no recomiendan solicitar AMH cuando sospechan de SOP, mientras que la mayor parte de los médicos que atienden en un instituto dedicado exclusivamente a la fertilidad, sí recomiendan solicitar AMH cuando sospechan de SOP. En base a la evidencia muestral, con un nivel de significación del 95% se concluyó que la diferencia en esta asociación es estadísticamente significativa ($P = 0,03$).

¿Recomiendan los reproductólogos solicitar AMH en pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica?

En esta muestra, solo el 50% de los participantes sí recomienda determinar AMH en pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Con una confianza del 95% podemos concluir que el verdadero porcentaje de médicos que recomienda determinar AMH en pacientes con riesgo de síndrome de SHEO se encuentra entre el 46% y 74% [proporción=0,50; IC 95% (0,36; 0,64)].

Cuando se compararon las respuestas con el lugar de atención, aparentemente aquellos que trabajan en su consultorio parecen recomendar menos la determinación de AMH comparado con médicos que trabajan en institutos dedicados exclusivamente a la fertilidad. En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluyó que tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el lugar de atención y la recomendación de solicitar AMH a pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica ($P = 0,15$).

Figura 2.



¿Consideran los especialistas que una AMH aumentada puede predecir un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), incluso con marcadores hormonales normales y ecografía sin alteración?

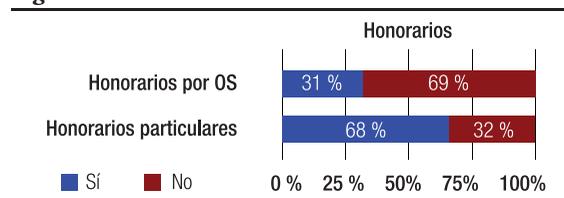
Un poco más de la mitad (56%) de los encuestados sí piensan que solo una AMH aumentada puede predecir un SHEO. Con una confianza del 95% podemos concluir que el verdadero porcentaje de médicos que piensan que solamente un aumento de AMH puede predecir un SHEO se encuentra entre el 42 y 69% [proporción = 0,50; IC 95% (0,42; 0,69)].

Al cruzar estas respuestas con los datos de filiación de los encuestados solo se encontró una aso-

ciación estadísticamente significativa con la forma de recibir sus honorarios y el volumen de trabajo:

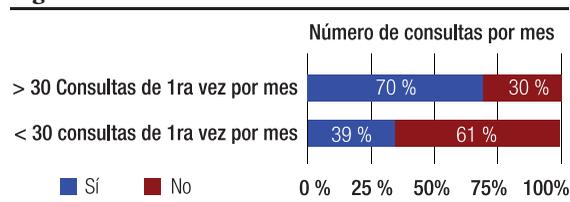
Aquellos médicos que reciben sus honorarios de manera particular confían más en la AMH que aquellos que reciben sus honorarios por obra social / prepaga. En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que esta asociación es estadísticamente significativa ($P = 0,01$).

Figura 3.



Aquellos médicos que tienen más de 30 consultas mensuales confían más en la AMH como predictor de SHEO que aquellos que tienen menos de 30 consultas. En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluyó que esta asociación es estadísticamente significativa ($P = 0,03$).

Figura 4.



Con marcadores de reserva ovárica normales y recuento folicular antral basal normal, ¿consideran los reproductólogos que una AMH muy baja puede predecir una baja respuesta ovárica?

La mayor parte de los médicos confían en la AMH como predictor de baja reserva ovárica, sin embargo, hay un 28% que no le da validez como único marcador. Con una confianza del 95% podemos decir que el verdadero porcentaje de médicos que confían en la AMH como predictor de baja reserva ovárica, pero que no le dan validez como único marcador, está entre el 16 y 40% [IC 95% (0,16; 0,40)]. Estos datos no variaron mayormente cuando se los cruza con los datos de filiación de los encuestados.

Conclusiones generales

AMH como predictor de éxito o fracaso en tratamientos de reproducción asistida

Para predecir el número de ovocitos a recuperar, la mayor parte de los médicos (68%) recomiendan solicitar AMH, especialmente en las siguientes situaciones:

- FSH basal elevada.
- Pacientes con baja respuesta en un ciclo previo.
- Bajo conteo de folículos antrales.

Cabe señalar que la prescripción de la determinación de AMH, sorpresivamente, se vio influenciada de acuerdo a si el profesional trabaja mayoritariamente en forma privada o por obra social / prepagas. Fue significativamente mayor ($P = 0,009$) la demanda de AMH en los pacientes de obra social / prepagas que en los particulares.

Cuando se encuestó a los participantes sobre si recomiendan utilizar el valor de AMH como guía para el tipo de protocolo de estimulación ovárica a utilizar, solo la mitad de los participantes recomienda guiar su protocolo de estimulación en base a niveles de AMH, y tal decisión no es influenciada por la edad, experiencia, forma de recibir honorarios ni lugar de trabajo de los especialistas. La mayor parte de los que si guían su protocolo de estimulación en base a los niveles de AMH, recomiendan un protocolo para altas respondedoras cuando la AMH es alta o muy alta, y un protocolo para bajas respondedoras cuando la AMH es baja o muy baja.

AMH y patologías relacionadas con la fertilidad y tratamientos de reproducción asistida

Cuando se consultó a los médicos si recomiendan solicitar AMH en pacientes en quienes sospechan de síndrome de ovario poliquístico (SOP), la verdadera proporción de médicos que no la recomienda se encuentra entre 0,46 y 0,74 (proporción 0,60; IC 95% (0,46; 0,74)). Por lo tanto, no parece haber un mínimo acuerdo en esta recomendación. La decisión de solicitar AMH está significativamente asociada ($P = 0,03$) al lugar de atención del médico, recomendándola con mayor frecuencia para esta circunstancia, médicos que atienden en un instituto vs consultorio.

Al consultar a los médicos si recomiendan determinar AMH en pacientes en quienes sospechan

riesgo de síndrome de ovario poliquístico, tampoco existe un consenso dado que la verdadera proporción de médicos que recomienda determinar AMH en estos pacientes se encuentra entre el 0,46 y 0,74 [proporción = 0,50 IC 95% (0,36; 0,64)].

Similares resultados se obtuvieron cuando se consultó a los médicos si consideran que una AMH aislada aumentada puede predecir un SHEO, pues la verdadera proporción de médicos que están de acuerdo con esta afirmación se encuentra entre el 0,42 y 0,69 [proporción = 0,50; IC 95% (0,42; 0,69)].

Esta afirmación tiene una asociación estadísticamente significativa con la forma en cómo reciben sus honorarios los médicos encuestados y el número de pacientes de los médicos encuestados (12); pues aquellos que reciben sus honorarios de manera particular y que tienen más de 30 consultas de primera vez por mes, tienden a confiar más en la AMH en esta situación, ($P = 0,01$) y ($P = 0,03$) respectivamente.

Cuando se consultó a los médicos si consideran que una AMH baja aislada puede predecir una baja respuesta, se observó que un 28% no confía en la AMH como predictor de baja respuesta cuando todos los otros parámetros se encuentran normales. Esta situación no se encuentra influenciada por la edad, experiencia, lugar de trabajo o forma de recibir los honorarios de los entrevistados.

Conclusiones personales

A pesar de la abundante literatura al respecto y de la gran demanda que tienen los laboratorios por la determinación de AMH, los resultados del presente trabajo indicarían que por el momento no parece haber criterios unánimes entre médicos especialistas en fertilidad de Latinoamérica para la medición de AMH en pacientes infértiles. Estas diferencias de opinión parecen estar influenciadas por el alto costo económico de su medición, por las restricciones que presentan los seguros de salud y obras sociales hacia la misma y por las normativas en los distintos institutos de fertilidad en la región. Todas estas barreras hacen que las recomendaciones actualmente publicadas deban ser cuidadosamente analizadas por los especialistas de nuestra región evaluando el costo / beneficio en cada caso en particular, previamente a prescribir la determinación de AMH.

Recomendaciones

- Construir una comisión de expertos encargada de normatizar y unificar las recomendaciones para el uso de la determinación de la AMH en pacientes infértiles, tomando en cuenta la evidencia científica actual en el contexto económico y social de Latinoamérica.
- Lograr acuerdos con los seguros de salud y/o obras sociales para que cubran a sus usuarios la determinación de AMH, en concordancia con las recomendaciones de la nombrada comisión de expertos.

Referencias

1. te Velde ER y Cols. Developmental and endocrine aspects of Normal ovarian aging. *Molecular and Cellular Endocrinology* (Serial Online). 1998; 145 (1-2): 67-73. Abstract Disponible en: http://garfield.library.upenn.edu/histcomp/edwardsrg_citing/node/5398.html. Accedido Jun 18 18H16.
2. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction* (Abstract Online) 1992; 7 :1342 – 1346. Disponible en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/7/10/1342.full.pdf+html>
3. Visser Jenny, De jong Frank, Leaven Joop S E, Themmen Axel. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. (Serial Online). *Reproduction* 2006;131:1-9.
4. Burger Henry G, Dudley Emma C., Robertson David M, Dennerstein Lorraine. Hormonal Changes in the Menopause Transition. *Recent Prog Horm Res*2002; 57: 257-275.
5. Scheffer GJ y Cols. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18(4): 700-706 doi:10.1093/humrep/deg135. Disponible en la Web en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/18/4/700.full.pdf+html>
6. Lee Mary & Donahoe Patricia. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. (Abstract Online) *Endocrine Reviews* 1993; 14:152 – 164. Disponible en: <http://edrv.endojournals.org/content/14/2/152.abstract>. Accedido en: Jun 6, 2012.
7. Durlinger Alexandra, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140:5789–5796. Accedido Jun 25 2012. Disponible en la Web en: <http://endo.endojournals.org/content/140/12/5789.short>
8. Durlinger Alexandra, y Cols. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143:1076–1084. Accedido: Jun 25-2012. Disponible en la Web. <http://endo.endojournals.org/content/143/3/1076.full.pdf+html>
9. Durlinger Alexander, et al. Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142:4891–4899. Accedido Jun 28 2012. (Serial Online) Full text disponible en la Web en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11606457>

10. Weenen Christien, Laven Joop, Von Bergh Anne, Cranfield Mark, Groome Nigel, Visser Jenny, Kramer Piet, Fauser Bart, Themmen Axel. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction* 2004; 10:77–83. (Serial Online). Disponible en: <http://molehr.oxfordjournals.org/content/10/2/77.full.pdf>
11. de Vet Annemarie, Laven Joop, de Jong Frank, Themmen Axel, Fauser Bart. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002; 77:357–362. (Serial Online). Disponible en la Web en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821097>. Accedido en: Jul 1 2012, PDF completo disponible por cortesía del autor.
12. Fanchin Renato, Schonauer Luca, Righini Claudia, Guibourdenche Jean, Frydman Rene, Taieb Joelle. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction* 2003; 18:323–327. (Serial Online) Accedido en; Jul 2, 2012. Texto completo disponible en la web en; humrep.oxfordjournals.org/content/18/2/323.full.pdf
13. van Rooij Ilse, y Cols. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertility and Sterility* 2005; 83:979–987. (Serial Online). Accedido en; Jul-3-2012. Abstract Disponible en la Web en; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820810>. Texto completo disponible bajo suscripción.
14. Seifer David, y Cols. Early Follicular serum mullerian inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertility and Sterility* 2002; 77:468–471. (Serial Online). Accedido en Jul 4 2012.
15. van Rooij Ilse, y Cols. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reproduction* 2002; 17:3065–3071. (Serial Online). Accedido en Jun 5 2012. Disponible en la Web en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/17/12/3065.full.pdf>
16. Muttukrishna Shanthi, Suharjono Harris, McGarrigle Hugh y Sathanandan Muttukrishna. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004; 111:1248–1253. (Serial Online). Accedido en Jul 9 2012. Disponible en la Web en; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2004.00452.x/full>
17. Fanchin Renato, Taieb Joelle, Lozano Daniel, Ducot Beatrice, Frydman Rene, Bouyer Jean. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Human Reproduction* 2005; 20 923–927. (Serial Online). Accedido en: Jul 11-2012. Disponible en la Web en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/20/4/923.full.pdf>
18. Cook Christine, Siow Yong, Taylor Susan, Fallat Mary. Serum mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility* 2000; 73:859–861. Serial Online. Accedido en Jul 11-2012. Disponible en la Web (bajo suscripción) en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0015-0282/PIIS0015028299006391.pdf>
19. La Marca Antonio, Malmusi Stefania, Giulini Simone, Tamaro Leo, Orvieto Raoul, Levratti Paola, Volpe Annibale. Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Human Reproduction* 2004; 19:2738–2741. (Serial Online). Accedido en: jul 11-2012. Disponible en la Web: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/19/12/2738.full.pdf>
20. Strauss Jerome, Barbieri Robert. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology (Sixth Edition) Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Pag; 155-190. Elsevier Inc. 2009. ISBN: 978-1-4160-4907-4.
21. La Marca Antonio, Malmusi Stefania, Giulini Simone, Tamaro Leo, Orvieto Raoul, Levratti Paola, Volpe Annibale. Anti-Mullerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reproduction* 2005; 20:1569–1572. (Serial Online). Accedido en Jul 18-2012. Disponible en la Web en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/20/6/1569.full>
22. Fanchin Renato, Schonauer Luca, Righini Claudia, Frydman Nelly, Frydman Rene, Taieb Joelle. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reproduction* 2003; 18:328–332. (Serial Online) Accedido en 21 ago 2012. Disponible en la Web en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/18/2/328.full>
23. Hazout Andre, Bouchard Philippe, Seifer David, Aussage P, Junca Anne, Cohen-Bacrie Paul. 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. *Fertility and Sterility* 2004; 82: 1323–1329. (Serial Online). Accedido en Ago 21 2012. Disponible (Requiere Suscripción) en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0015-0282/PIIS0015028204022319.pdf>
24. Eldar-Geva Talia, Margalioth Ehud, Gal Michael, Ben-Chetrit Avraham, Algur Nurit, Zylber-Haran Edit, Brooks Baruch, Huerta Michael y Spitz Irving. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Human Reproduction* 2005; 20:1814–1819. (Serial Online) Accedido en Sep 3-2012. Disponible en la Web en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/20/7/1814.full.pdf>
25. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008; 14:1–14. (Serial Online). Accedido en Septiembre 14-2012. Disponible en la web en: <http://humup.oxfordjournals.org/content/14/1/1.full.pdf>
26. S.L, Broer. M, Dolleman, B.C, Opmeer, B.C.Fauser, B.W. Mol, y FJM, Broekmans. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian Hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 1. 46-54. (Serial Online). Accedido en Sept 14-2012.
27. Avo Santos Margarida, Kuijk Ewart, Macklon Nick. The Impact of Ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction* 2010; 139:23-34. (Serial Online). Disponible en la Web en: <http://www.reproduction-online.org/content/139/1/23.full.pdf>. Accedido en Sept 15-2012.

28. Al-Azemi Majedah, y Cols. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Hum Reprod* 2011;26(2):414-422. (serial Online). Accedido en Sept 15-2012.
29. Ankaert Ellen, Smitz Johan, Schiettecatte Johan, Klein Bjarke, Arce Joan-Carles. *Hum Reprod* 2012; 27(6):1829-1839. (serial Online). Disponible en internet en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473395>. Accedido en Sept 15-2012.
30. Remohi JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual Práctico de esterilidad y reproducción humana. Madrid, Editorial Panamericana, 2011: 129-141.
31. van Montfrans Joris, Hoek Annemieke, van Hooff Marcel, de Koning Corry, Tonch Nino, Lambalk Cornelis. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertility and Sterility* 2000;74(1):97-103. (Serial Online). Disponible en la Web (bajo pedido) en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0015-0282/PIIS0015028200005604.pdf>. Accedido en Sept 17 2012.
32. Bruno Ramalho de Carvalho, David Barreira Gomes Sobrinho, Andréa Duarte Damasceno Vieira, et al. Ovarian Reserve Assessment for Infertility Investigation. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, vol. 2012, Article ID 576385, 10 pages, 2012. doi:10.5402/2012/576385. Disponible en la Web en: <http://www.isrn.com/journals/obgyn/2012/576385/> Accedido en Sept 17 2012.
33. Welt CK, Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86(1):330-336.
34. S. Muttukrishna, H. McGarrigle, R. Wakim, I. Khadum, D. M. Ranieri, and P. Serhal. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112(10):1384-1390, Abstract Disponible en la Web en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16167941>. Accedido en Septiembre 17 2012.
35. A. La Marca, S. Giulini, A. Tirelli, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Human Reproduction* 2007;22(3): 766- 771.
36. Irez Tulay, Ocal Pelin, Guralp Onur, Cetin Meral, Aydogan Begum, Sahmay Sezai. Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011;284(5): 1295-1301.
37. Arabzadeh S, Hossein G, Rashidi B, Hosseini M, Zeraati H. Comparing serum basal and follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone as a predictor of in vitro fertilization outcomes in patients with and without polycystic ovary syndrome. *Annals of Saudi Medicine* 2010;30(6):442-509.
38. Maheshwari Abha, Gibreel Ahmed, Bhattacharya Siladitya, N. P. Johnson. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 18(5): 717-734. A (Serial Online) abstract disponible en: [http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60019-3/abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60019-3/abstract). Accedido en 26-Sept-2012.
39. Kelsey Thomás, Wright Phoebe, Nelson Scott, Anderson Richard, Wallace Hamish. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. *PLoS ONE* 2011; 6(7): e22024. doi:10.1371/journal.pone.0022024. Serial Online. Disponible en la Web en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0022024>. Accedido en Sept 26 2012.
40. Benny Almog, Fady Shehata, Sami Suissa, Hananel Holzer, Einat Shalom-Paz, Antonio La Marca, Shanthi Muttukrishna, Andrew Blazar, Richard Hackett, Scott M. Nelson, Joao Sabino Cunha-Filho, Talia Eldar-Geva, Ehud J. Margalioth, Nick Raine-Fenning, Kannamannadi Jayaprakasan, Myvanwy McIlveen, Dorothea Wunder, Thomás Freour, Luciano G. Nardo, Juan Balasch, Joana Peñarrubia, Jesper Smeenk, Christian Gnoth, Erhard Godehardt, Tsung-Hsien Lee, Maw-Sheng Lee, Ishai Levin, Ronni Gamzu, Togas Tulandi. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multi-center study. *Fertility and Sterility* 2011; 95(7): 2359-2363. e1, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.057). Disponible en la Web en: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)00370-0/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)00370-0/abstract). Accedido en Sept 27 2012.
41. Scott M. Nelson, Robin W. Yates, Helen Lyall, Maybeth Jamieson, Isabel Traynor, Marco Gaudoin, Paul Mitchell, Pat Ambrose, Richard Fleming. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009;24(4): 867-875 Publicacion online January 10, 2009 doi:10.1093/humrep/den480. Disponible en la web en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/24/4/867#cite-by>. Accedido el 27-9-12.
42. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, Rijke YB, y Cols. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2012. Dic. 0000-0000 (prepublicacion).
43. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews* 2009; 30(5): 465-493. Disponible en: edrv.endojournal.org
44. Dr. Rodolfo Rey. Director del Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET). Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.