



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO:

**ASOCIACIÓN DE HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y PORCENTAJE
ACUMULADO DE EMBARAZO Y NACIDO VIVO EN CENTRO DE
FERTILIDAD AL NORESTE DE MEXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUB-ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DRA. LOURDES FABIOLA MARTÍNEZ NARES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ROBERTO SANTOS HALISCAK

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

MONTERREY, NUEVO LEÓN. FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Título:

ASOCIACIÓN DE HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y PORCENTAJE ACUMULADO DE EMBARAZO Y NACIDO VIVO EN CENTRO DE FERTILIDAD AL NORESTE DE MEXICO

Autor:

Dra. Lourdes Fabiola Martínez Nares

Director de tesis:

Dr. Roberto Santos Haliscak

Titular de subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana:

Dr. Pedro Galache Vega / Dr. Pablo Díaz Spíndola

Coordinador de Enseñanza de subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana:

Dr. Julio César Rosales de León

Institución académica: Universidad Nacional Autónoma de México

Institución sede: Centro de Fertilidad -IECH, Monterrey, Nuevo León, México.

AGRADECIMIENTOS

Muy especialmente a todos los profesores del Centro de Fertilidad IECH Monterrey, Dr. Galache, Dr. Pablo, Dr. Julio, Dr. Iram, Dr. Mario, Dra. Marianna, Dra. Ashanti, Dra. Claudia por su interés en la enseñanza desinteresada que me brindaron y por el apoyo recibido en el desarrollo de la presente tesis.

En especial al Dr. Roberto Santos Haliscak y Dr. Sergio Alberto Dávila Garza, por su estrecha colaboración y consejo en los análisis estadísticos.

A los embriólogos, Biol. Genaro y Biol. Vania por compartir sus conocimientos del laboratorio de in vitro.

A mis padres, por su apoyo incondicional durante todo mi posgrado, sin duda mi mayor motivación.

A mi novio, Juan, por su comprensión y estímulo constante.

A todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron a la realización de este trabajo y a mi formación de esta etapa de mi vida.

A Dios, el más importante por guiarme con fortaleza y permitirme llegar hasta donde estoy.

GLOSARIO

AUC.	Área bajo la curva
DDS.	Desordenes del desarrollo sexual
DE.	Desviación estándar
EOC.	Estimulación ovárica controlada
eSET.	Transferencia electiva de un solo embrión
E2.	Estradiol
FIV.	Fertilización in vitro
FSH.	Hormona folículo-estimulante
HAM.	Hormona antimülleriana
hCG.	Gonadotropina coriónica humana
ICSI.	Inyección intracitoplasmática
LH.	Hormona Luteinizante
RFA.	Recuento folicular antral
RO.	Reserva ovárica
SHO.	Síndrome de hiperestimulación ovárica
SOP.	Síndrome de ovario poliquístico
TGF-β.	Factor de crecimiento transformante β
TRA.	Técnicas de Reproducción Asistida

RESUMEN

TÍTULO: Asociación de hormona antimülleriana y porcentaje acumulado de embarazo y nacido vivo en centro de fertilidad al noreste de México

ANTECEDENTES: La hormona antimülleriana sérica (HAM) ha recibido una atención creciente como marcador de la reserva ovárica y se utiliza con frecuencia para predecir la respuesta a la estimulación ovárica en TRA. Dada la evidencia actual que indica una fuerte correlación entre el nivel sérico de HAM con el número de ovocitos recuperados en ciclos de TRA y el uso cada vez mayor de embriones vitrificados, es esencial que examinemos su relación con el porcentaje acumulado de nacido vivo, es decir, la proporción de nacidos vivos después de la transferencia de un solo embrión de todos los blastocistos originados de un ciclo de recuperación ovocitaria, como una medida completa del éxito alcanzable tras un tratamiento de FIV.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre la HAM sérica y el porcentaje acumulado de embarazo y nacido vivo entre mujeres sometidas a TRA.

MATERIALES Y MÉTODOS: Este estudio transversal, analítico y retrospectivo incluyó a pacientes a quienes se le había realizado la medición sérica de HAM como máximo un año antes de ingresar a un ciclo de recuperación ovocitaria y que, mediante eSET, utilizaron todos los embriones generados entre 2016 y 2022. Los resultados fueron presentados e interpretados utilizando estadísticas descriptivas e inferenciales, como el coeficiente de correlación de Spearman, el valor p y análisis de regresión logística.

RESULTADOS: Se analizaron 523 ciclos de FIV/ICSI en mujeres con una edad promedio de 38.5 años y una HAM sérica media de 2.54 ng/mL. La duración promedio de la estimulación fue de 12 días (DE 1), con una dosis media de gonadotropinas empleadas de 2245 UI (DE 659) y una mediana de recuperación ovocitaria de 12 óvulos (RIQ 9). El porcentaje de madurez de los ovocitos fue del 80%, con un porcentaje de blastulación del 26% y un 33% de embriones calidad A. Encontramos que los niveles de HAM se asociaron significativamente con la edad femenina, la dosis de gonadotropinas, la cantidad de ovocitos recuperados y el porcentaje de blastulación y de embriones calidad A, pero no con el porcentaje de madurez ovocitario. Se identificó una correlación lineal positiva entre los niveles séricos de HAM y el porcentaje acumulado de embarazo (R^2 0.287, $p < 0.001$) y de nacido vivo (R^2 0.312, $p < 0.001$), la cual se mantuvo consistente en todos los grupos de edad analizados.

CONCLUSIONES: El nivel sérico de HAM es un predictor débil pero significativo del porcentaje acumulado de embarazo y nacido vivo después de un tratamiento de FIV/ICSI. La incorporación de HAM en el actual asesoramiento pronóstico basado en la edad proporcionaría una predicción informativa y personalizada de estos porcentajes.

PALABRAS CLAVE: hormona antimülleriana, porcentaje acumulado de embarazo, porcentaje acumulado de nacido vivo, reproducción asistida, óvulos.

ABSTRACT

TITLE: Association of anti-müllerian hormone and cumulative percentage of pregnancy and live birth at fertility center of northeastern of Mexico

BACKGROUND: Serum anti-müllerian hormone (AMH) has received increasing attention as a marker for ovarian reserve and is frequently used to predict a woman's response to ovarian stimulation in assisted reproductive technology (ART). Given the current evidence that indicates a strong correlation between serum AMH level with the number of retrieved oocytes in gonadotropin-stimulated ART cycles and the increasing use of embryo freezing and thawing, it is essential that we examine its relation with the cumulative live birth percentage, defined as the delivery of 1 or more live birth after utilization of all fresh and frozen single embryo transfer cycles originating from a single oocyte retrieval cycle as a complete measure of achievable success in IVF treatment.

OBJECTIVE: This study aims to determine the association between serum AMH and the cumulative pregnancy and live birth percentage among women undergoing ART cycle.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective analytical cross-sectional study included patients who had serum AMH levels measured within one year and used all embryos generated from one index retrieval cycle by elective single embryo transfer (eSET) between 2016 and 2022. We assessed cumulative pregnancy and live birth percentages using descriptive statistics and inferential statistics such as Spearman's correlation coefficient, p-value, and logistic regression analysis.

RESULTS: We analyzed 523 complete cycles of IVF/ICSI in woman with an average age of 38,5 years and a mean serum AMH level of 2,54 ng/mL. The mean stimulation duration was 12 (SD 1) days, with a mean FSH dose of 2245 (SD 659) IU, and a median number of 12 (IQR 12) retrieved oocytes. The oocyte maturity percentage was 80%, the blastocyst development percentage was 26%, and the percentage of good-quality blastocysts was 33%. We found that AMH levels were significantly associated with female age, FSH dose, number of retrieved oocytes, blastocyst development and percentage of good-quality blastocysts but not with oocyte maturity percentage. Moreover, a positive linear correlation was observed between serum AMH levels and both cumulative pregnancy ($R^2 0,287$, $p < 0,001$) and live birth percentage ($R^2 0,312$, $p < 0,001$), which remained consistent across all age groups.

CONCLUSIONS: Serum AMH level is a significant slight predictor of CLBR following IVF/ICSI. The addition of AMH to current age-based prognostic counseling would provide more informative and personalized CLBR prediction prior to ART.

KEYWORDS: anti-müllerian hormone, cumulative pregnancy percentage, cumulative live birth percentage, assisted reproduction, oocytes.

ÍNDICE

DATOS DE IDENTIFICACIÓN	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
GLOSARIO	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 HORMONA ANTIMÜLLERIANA COMO MARCADOR DE LA RESERVA OVÁRICA.....	4
2.2 HORMONA ANTIMÜLLERIANA EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA OVÁRICA.....	4
2.3 HORMONA ANTIMÜLLERIANA EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	5
2.4 HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y PORCENTAJE ACUMULADO DE EMBARAZO Y DE NACIDO VIVO	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
4. JUSTIFICACIÓN	9
5. HIPÓTESIS	10
6. OBJETIVOS	11
7. MATERIALES Y MÉTODOS	12
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	12
7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	12
7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	12
7.4 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS.....	13
7.5 VARIABLES DE ESTUDIO.....	14
7.6 PROCESOS Y MÉTODOS DE CONFIABILIDAD	21
8. ASPECTOS ÉTICOS	22
9. RESULTADOS	23
10. DISCUSIÓN	29
11. CONCLUSIONES	33
12. REFERENCIAS	34

1. INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo.¹ Los datos disponibles sugieren que, a nivel global, una de cada seis personas experimenta infertilidad a lo largo de su vida. Se define como una enfermedad, condición o estado caracterizado por cualquiera de los siguientes: a) incapacidad de lograr un embarazo exitoso basándose en los antecedentes médicos, sexuales y reproductivos, la edad, los hallazgos físicos, los estudios de diagnóstico o cualquier combinación de estos factores en el/la paciente, b) necesidad de intervención médica, incluyendo, pero no limitado, al uso de gametos o embriones de donantes para lograr un embarazo exitoso, ya sea de forma individual o en pareja, o c) en pacientes que mantienen relaciones sexuales regulares, sin protección y sin ninguna etiología conocida en ninguno de los miembros de la pareja que sugiera deterioro de la capacidad reproductiva. Su evaluación debe iniciarse a los 12 meses cuando la pareja femenina es menor de 35 años y a los 6 meses cuando es mayor o igual a 35 años.²

En mujeres, se estima una tasa de prevalencia que ha aumentado de 0.37% por año desde el año 1990 al 2017.³ Las causas son difíciles de establecer, sin embargo, se considera que puede ser debido a factores ambientales y cambios en el estilo de vida que implican un retraso del matrimonio y del nacimiento del primer hijo.⁴

En la sociedad moderna, la edad de la población que busca tecnologías de reproducción asistida (TRA) aumenta constantemente a medida que tienden a postergar su maternidad.⁵ De tal manera, que las técnicas de reproducción asistida se han desarrollado rápidamente tras una mayor demanda, pero los resultados reproductivos aún están por debajo del nivel óptimo.⁶ Es bien conocido que la edad femenina es el factor determinante para el éxito del embarazo, y que a mayor edad se obtienen peores resultados reproductivos. Tan es así que se han investigado otros parámetros que sean precisos y específicos para evaluar la fertilidad de la mujer previo al ingreso a un TRA que sean predictivos del éxito de estas tecnologías.⁷

Un marcador pronóstico es la reserva ovárica, que habitualmente se correlaciona con la edad de la mujer y que se puede valorar a través de la hormona antimülleriana (HAM), ya que su estabilidad durante el ciclo menstrual le permite ser un buen biomarcador de la misma. Incluso, se ha descrito como "la mejor prueba de reserva ovárica actualmente disponible en términos de sensibilidad y especificidad" con un área bajo la curva de 0.78; después de ajustar los resultados por edad.⁸ La HAM

basal se ha correlacionado fuerte y positivamente con el número de ovocitos recuperados en la fertilización in vitro (FIV), incluso más que la FSH, el estradiol y la inhibina B, siendo un fuerte impulso de estimación de resultados reproductivos favorables.

El éxito de los tratamientos de reproducción asistida inicialmente se determinó a través del porcentaje de nacido vivo por embrión transferido, sin embargo con las nuevas estrategias en TRA cada vez más este parámetro pierde sentido, y por el contrario, gana importancia los resultados basados en el porcentaje acumulado de nacido vivo, es decir de la probabilidad del nacimiento de uno o más bebés vivos de cada intento de ciclo de recuperación ovocitaria que se produce a partir de la transferencia de embrión único, en fresco o congelado, de todos los embriones generados en ese ciclo, proporcionando una estimación de éxito que sea objetiva, relevante y significativa.⁸

La evidencia actual sobre la HAM y sus aplicaciones clínicas resulta prometedora, lo que ha impulsado la exploración de su relación con el porcentaje acumulado de nacido vivo, ajustado por la edad de las pacientes que se someten a tratamientos de reproducción asistida. Al adoptar este enfoque, los médicos podremos brindar un asesoramiento más asertivo a los pacientes con infertilidad que recurren a técnicas de reproducción asistida.⁹

2. MARCO TEÓRICO

La hormona antimülleriana fue reportada por primera vez por el doctor Alfred Jost en 1947; expresada en las células de Sertoli del testículo fetal, es responsable de la regresión de los conductos de Müller durante el desarrollo del sistema reproductivo. Su ausencia resulta en la conversión de los conductos de Müller en el útero, las trompas de Falopio y la parte superior de la vagina. Pasaron casi 40 años para que la hormona antimülleriana fuera aislada y caracterizada. Es considerada una glucoproteína homodimérica, es decir que se compone de dos subunidades iguales, de un peso molecular de 72 kD cada una, unidas por un puente disulfuro. El gen que la codifica se localiza en el brazo corto del cromosoma 19. Pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Su dominio carboxilo terminal es muy similar a las cadenas β de la activina e inhibina y, es la porción bioactiva.¹⁰ Existen 2 tipos de receptores de HAM: tipo I y II, que se encuentran en las células de la teca, en las células de la granulosa y en el ovocito, con un rol fundamental en la foliculogénesis temprana. El gen del receptor tipo I se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 y el del receptor tipo II en el brazo largo del cromosoma 12.¹¹

En relación con su fisiología en las mujeres, la HAM es producida por las células de la granulosa, en los folículos preantrales y antrales pequeños. Su papel principal en el ovario parece estar limitado a la inhibición de las primeras etapas del desarrollo folicular. Es considerado un regulador autócrino y parácrino negativo de la foliculogénesis temprana, ya que previene el reclutamiento de los folículos primordiales, así como también la fase de crecimiento folicular dependiente de FSH, al reducir la sensibilidad a la FSH, la actividad de la aromatasa y la expresión del receptor para LH.¹² Si no existiera este mecanismo habría un aumento del número de folículos en crecimiento, lo que agotaría prematuramente la reserva folicular. De ahí que al expresarse receptores de HAM exclusivamente en las células granulosas de estos folículos no seleccionados, se convierte en un candidato ideal para representar este "pool" de folículos ováricos.¹⁰

La hormona antimülleriana es secretada por el ovario hacia la circulación, por lo tanto, se puede medir en el suero. Como las concentraciones séricas de HAM son un reflejo de la reserva folicular ovárica, al haber una reducción en el número de estos folículos en crecimiento puede existir en consecuencia una disminución de sus niveles circulantes. Así mismo, numerosos estudios avalan con certeza, que sus concentraciones no presentan variaciones durante el ciclo menstrual, lo cual es coherente con el crecimiento continuo y no cíclico de los folículos pequeños.¹³

Los valores séricos de HAM son escasamente detectables después del nacimiento, teniendo un pico después de la pubertad, coincidente con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y van declinando con la edad hasta la menopausia, para lo cual, se ha estudiado su implicación en varias condiciones clínicas.⁸ Dentro de los que se incluyen su determinación en la evaluación de la reserva ovárica (RO), en la predicción de la estimulación ovárica controlada (EOC), en la predicción de la edad natural de la menopausia, en la evaluación de la función ovárica, en la diferenciación de algunos desordenes del desarrollo sexual (DSD) y como marcador tumoral, entre otros; siendo los dos primeros las aplicaciones clínicas en las que más se ha demostrado su relación y utilidad.¹⁴

2.1 HORMONA ANTIMÜLLERIANA COMO MARCADOR DE LA RESERVA OVÁRICA

La reserva ovárica, representada por la cantidad de folículos y la calidad ovocitaria, disminuye con la edad de la mujer, resultando en la disminución de su función reproductiva. Esta puede determinarse por la edad de la mujer, por la determinación basal hormonal de FSH, inhibina B y estradiol (E2) y por el recuento de folículos antrales (RFA) en la fase folicular temprana.¹⁵ Posteriormente, la HAM fue incluida como herramienta en la evaluación de la reserva ovárica reflejando el número de folículos no dependientes del control gonadotrófico, es decir, aquellos ya reclutados en transición del estadio primordial al preantral, que de cierta forma aún no han sido seleccionados para ser dominantes.⁷ Sin embargo, ninguno de estos marcadores debe usarse individualmente, porque todos presentan limitaciones, así como una distinta sensibilidad y especificidad.⁸

Se ha encontrado que una de las estrategias que predice mejor la reserva ovárica de forma cuantitativa es el recuento del número de folículos antrales (folículos de 2 a 10 mm de tamaño) en el ovario valorados mediante ecografía en el día 3 del ciclo menstrual.¹⁵ Sin embargo, el mejor parámetro independiente del tiempo para evaluar la reserva ovárica es la medición de la HAM sérica. Esta ha demostrado una fuerte correlación con el método estándar, que es el recuento folicular antral. Además, se considera una forma más objetiva de predecir la reserva ovárica, convirtiéndola en una herramienta importante para la práctica clínica.¹³

2.2 HORMONA ANTIMÜLLERIANA EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA OVÁRICA

El recuento folicular antral era considerado el mejor indicador para predecir la respuesta ovárica más que otros marcadores endócrinos. Sin embargo, dado su buena estabilidad intra e interciclo y correlación con la reserva ovárica funcional, se ha considerado el valor de la hormona antimülleriana sérica como un parámetro

predictivo de la respuesta ovárica tras demostrar en metaanálisis y revisiones sistemáticas que tiene el mismo nivel de precisión y valor clínico de capacidad discriminatoria para predecir una respuesta pobre o excesiva, incluso mayor que el RFA.¹⁶ La identificación de pacientes con baja o alta respuesta antes de un tratamiento de estimulación ovárica controlada puede disminuir tanto el porcentaje de fracaso como el síndrome de hiperestimulación ovárica.¹⁰ Se ha demostrado que el valor de HAM sérica es buen indicador en la predicción de respuesta ovárica deficiente con una especificidad >85% y sensibilidad >80%, al minimizar los falsos positivos, tomando como valor de corte 0.5 ng/mL, independiente del grupo de edad al que pertenecía la mujer evaluada.^{8,16,17}

En contraste a la baja respondedora, en 15-20% de mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada pueden desarrollar una entidad conocida como síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), es decir, una respuesta exagerada de los ovarios a los tratamientos de estimulación, en las cuales 1-3% requerirán de hospitalización dado a graves complicaciones asociadas.⁷ Esta puede predecirse por factores como antecedente de síndrome de ovario poliquístico (hasta 20% puede desarrollarlo), un índice de masa corporal bajo y una edad joven.¹⁸ Varios estudios han relacionado los niveles de HAM con el SHO, identificando como valores de corte asociados a esta condición entre 3.5 y 5.0 ng/mL. Incluso se le ha considerado a la HAM como un predictor de SHO independiente de otros factores, con una sensibilidad que oscila entre 53 y 90% y una especificidad entre 70 y 94%.⁸ Su aplicación clínica radica en la modificación del protocolo de estimulación en las mujeres con un alto potencial para desarrollar SHO.¹⁸

2.3 HORMONA ANTIMÜLLERIANA EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Con relación a la predicción del porcentaje de embarazo en tratamientos de FIV utilizando los niveles séricos de HAM es un tema controvertido. Mientras algunos autores han concluido que los niveles de HAM están asociados con los porcentajes de embarazo, otros aseguran que no existe tal relación.¹⁹ Se ha observado que la HAM es un predictor poco confiable de un resultado negativo de embarazo, con una sensibilidad que varía entre 19 y 66% y una especificidad entre 55 y 89% cuando se utilizan puntos de corte que van desde 0.1 hasta 1.66 ng/ml.²⁰ Del mismo modo, la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida encontró que las mujeres con niveles séricos de HAM extremadamente bajos (<0.16 ng/mL) tenían un alto porcentaje de cancelación de ciclo del 54% y un bajo porcentaje de nacido vivo por ciclo iniciado del 9.5%; no recomienda denegar un tratamiento de fertilidad únicamente basándose en niveles indetectables de HAM.⁸ A su vez, dos metaanálisis recientes muestran que el área bajo la curva (AUC) de la HAM como predictor de embarazo clínico y nacido vivo

fue de 0.63 y 0.61, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la HAM para predecir embarazo clínico osciló entre el 34 y 86% y el 26 y 78%, respectivamente, con puntos de corte que oscilaron entre 1.0 y 3.22 ng/mL.^{21, 22}

Sin embargo, otros estudios de cohorte retrospectivo han encontrado que los niveles séricos de HAM tienen un papel positivo en la predicción de la respuesta ovárica y los resultados del embarazo.²³ En el estudio de Gómez y colaboradores, se reveló que la HAM y el RFA se correlacionaron positivamente con el número de ovocitos recolectados, así mismo, se evidenció cómo los niveles de HAM impactan en los resultados de los tratamientos de FIV/ICSI, en relación con la edad de la paciente. Se encontró que una edad más joven y niveles más elevados de HAM se asociaron con menores tasas de abandono del tratamiento, una mayor cantidad de ovocitos recuperados y tasas más altas de embarazo clínico.²⁴ Otro estudio de cohorte retrospectivo sugirió que el régimen de tratamiento de FIV/ICSI ajustado según los niveles de HAM mejoró significativamente el éxito de lograr un embarazo, a la vez que redujo el tiempo y los costos asociados.²⁵

La relación entre el nivel de HAM, como indicador de la función de reserva ovárica y el porcentaje de embarazo clínico tras tratamientos de reproducción asistida aún no se comprende completamente. Un mayor entendimiento de esta y más relaciones de HAM con los resultados reproductivos podría facilitar ajustes en las intervenciones clínicas, especialmente para pacientes en búsqueda de fertilidad. A partir de los estudios analizados hasta el momento, se ha observado una asociación, pero no se ha establecido una relación causal definitiva. Por lo tanto, se requiere de más investigaciones para mejorar eficazmente los porcentajes de éxito, especialmente en casos donde los niveles de HAM se encuentran en valores límites.²⁶

2.4 HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y PORCENTAJE ACUMULADO DE EMBARAZO Y DE NACIDO VIVO

Dada la relación establecida entre una mayor producción de ovocitos y un incremento en el porcentaje de nacidos vivos, la correlación entre los niveles de HAM y la cantidad de ovocitos recuperados ha generado un sólido interés entre los científicos por examinar la asociación entre los niveles séricos de HAM y los resultados cuantitativos de los tratamientos de reproducción asistida (TRA).²⁷ Dos revisiones de gran relevancia han sintetizado la evidencia de diversos estudios, concluyendo que la HAM presenta una asociación leve con el porcentaje de implantación, embarazo y/o nacido vivo.^{21,22} Aunque todavía se discute el grado de predicción de estos resultados, es fundamental destacar que la mayoría de estos estudios evaluaron el éxito de los TRA por ciclo de FIV en fresco o por transferencia de embrión.

Con las nuevas estrategias en las TRA incluida una mayor utilización de la estrategia de “freeze all”, la transferencia de embriones congelados y la transferencia electiva de un solo embrión (eSET) han hecho que los resultados reproductivos por transferencias de embriones en fresco sean menos relevantes.²⁸ Los médicos están interesados en las posibilidades acumulativas de un nacido vivo a partir de un único ciclo de FIV/ ICSI; es decir, el porcentaje de nacido vivo después de la realización de todos los ciclos de transferencia de embriones en fresco y congelados-descongelados de los blastocistos generados en un único ciclo de recuperación ovocitaria. Por lo cual, la capacidad del nivel de HAM sérica es de gran interés por su capacidad de predecir el porcentaje acumulado de nacido vivo, debido a la gran ventaja cuantitativa que confiere en cuanto a que un valor más alto de la misma se asocia con un mayor número de ovocitos recuperados y un mayor número de embriones criopreservados disponibles para transferencias posteriores.²⁹

Dada el conocimiento de la hormona antimülleriana como el mejor marcador biológico predictivo de la reserva ovárica y de la respuesta a la estimulación ovárica controlada (COS),¹⁹ esta investigación surge con la intención de buscar una asociación entre la concentración sérica de la HAM y el éxito reproductivo en los tratamientos de reproducción asistida. Aún no está claro si el valor de HAM sérica puede predecir efectivamente el embarazo o un nacido vivo tras la transferencia de embrión en fresco o congelado; no obstante, dada su relación cuantitativa con el número de ovocitos y embriones generados que se pueden recuperar tras un ciclo de estimulación de FIV/ICSI y con el éxito creciente de transferencia de embriones criopreservados en ciclos posteriores, se ha vuelto más relevante el predecir la probabilidad real de obtener un nacido vivo tras la finalización completa de un procedimiento de FIV/ICSI, dicho de otra forma, después de haber realizado todas las transferencias de embriones después de un ciclo de captura ovocitaria.²⁶

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hormona antimülleriana es ampliamente utilizada en medicina reproductiva, ya que se considera un biomarcador altamente sensible de la reserva ovárica y un buen predictor de la respuesta tanto deficiente como excesiva a la estimulación ovárica en los tratamientos de reproducción asistida.^{8,16}

Debido a la correlación positiva entre los niveles séricos de HAM y un mayor rendimiento de número de ovocitos recuperados durante los tratamientos de alta complejidad,³⁰ ha surgido un fuerte impulso como investigadores para examinar la asociación entre los niveles séricos de HAM y los resultados cualitativos del TRA como el porcentaje de implantación, de embarazo clínico y de nacido vivo. Considerándose como un predictor con alta sensibilidad, pero baja especificidad de nacido vivo.^{22,31} En base a la revisión realizada, la mayoría de los estudios que examinaron la asociación entre la HAM sérica y el resultado del porcentaje de nacido vivo después de las TRA, no consideraron el porcentaje acumulado de embarazo ni de nacido vivo, solo reportan en base a ciclo de FIV/ ICSI en fresco o por transferencia de embrión.³²

Se ha debatido ampliamente sobre los indicadores de éxito en los ciclos de tecnología de reproducción asistida, sugiriendo que la evaluación más precisa de la eficacia biológica en estudios actuales debería basarse en el porcentaje acumulado de nacido vivo según el número de ovocitos recuperados por ciclo de estimulación ovárica controlada.³³ Esta evaluación no solo proporciona una herramienta para la adopción de protocolos específicos de estimulación ovárica controlada, sino que también permite asesorar con mayor certeza a las parejas que se someten a programas de TRA y disipar sus expectativas.³⁴

Por lo anterior, se vuelve importante responder en nuestra población la pregunta:

¿El valor de hormona antimülleriana tiene asociación con el porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo en pacientes sometidas a TRA en nuestro Centro de Fertilidad?

4. JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento, aún es controversial la utilidad de la medición de la HAM sérica como predictor de éxito en los tratamientos de fertilidad. Si bien predice adecuadamente la respuesta ovárica, su capacidad para predecir el éxito de un embarazo clínico o de nacido vivo tras un ciclo de transferencia embrionaria es limitada.^{21,22} No obstante, su aplicación potencial de predecir el número total de ovocitos recuperados, la proporción de embriones generados y, por tanto, el porcentaje acumulado de nacido vivo de un ciclo estimulado de FIV/ICSI es una asociación en la que cada vez se inclinan más los resultados de investigación.^{19,26} Teniendo en cuenta este cambio sustancial en la práctica clínica, el reportar a manera de porcentaje acumulado de nacido vivo, que incorpore tanto los ciclos de transferencia de embrión en fresco como de aquellos embriones vitrificados que se originaron en un ciclo estimulado; se considera una medida de resultados más significativa en las técnicas de reproducción asistida y es el motivo por el cual esta basado el análisis de esta tesis.³⁵ La obtención de porcentajes de éxito reproductivo ajustados por el nivel sérico de HAM y la edad de esta investigación, nos permitirá brindar orientación a las parejas, especialmente a aquellas que acuden a nuestro centro de Fertilidad, para que tomen decisiones fundamentadas en un panorama de probabilidades.⁹

Se considera que investigaciones futuras sobre la HAM y su relación con otros parámetros relacionados tanto con la paciente como con su pareja podrían revelar nuevos usos de esta hormona para la adopción de tratamientos y protocolos óptimos en reproducción asistida.^{33,35}

La elaboración de esta tesis a través del método científico permitirá consolidar un conocimiento médico basado en sustentos sólidos de la medicina reproductiva. La realización de este trabajo de investigación me brindará la oportunidad de continuar desarrollando habilidades de investigación y obtener el título como médico subespecialista en Biología de la Reproducción Humana.

5. HIPÓTESIS

Hipótesis de Investigación.

Asociación entre el nivel de hormona antimülleriana sérica y el porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo.

Hipótesis Nula.

No asociación entre el nivel de hormona antimülleriana sérica y el porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo.

Hipótesis Alterna.

Existe asociación entre el nivel de hormona antimülleriana sérica y el porcentaje acumulado de embarazo y nacido vivo.

6. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar si el valor de hormona antimülleriana está asociado con el porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo en el centro de fertilidad IECH.

Objetivos específicos

- Caracterizar la población en estudio: edad, tipo de infertilidad, tiempo de búsqueda de embarazo, causa de infertilidad, valor de HAM sérica y FSH basal
- Categorizar las características de la estimulación ovárica (dosis total de gonadotropinas empleadas y días de estimulación, porcentaje de madurez y de blastulación) tras un ciclo de estimulación y recuperación ovocitaria.
- Analizar la relación entre niveles de HAM sérica y la edad materna, la dosis total de gonadotropinas, los óvulos recuperados, el porcentaje de madurez, de blastulación y de blastocistos calidad A.
- Evaluar la asociación de hormona antimülleriana con el porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo, estratificado por grupos de edad.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Clasificación del estudio: Transversal.
- Tipo de investigación: Analítico
- Características del estudio (con relación al tiempo): Retrospectivo.

7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Lugar donde se realizó el estudio: Se recabará información de las bases de datos y de los expedientes clínicos de las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el centro de fertilidad IECH Monterrey en el periodo del 2016 al 2022.

Se incluirán todas las pacientes que cumplan los criterios de selección. Dado que se trata de un estudio poblacional, no se requiere cálculo de tamaño de muestra. Esto debido a la limitante de tener que recopilar información exclusivamente de pacientes que cuenten con la culminación por transferencia de embrión único de todos los blastocistos obtenidos tras un ciclo de estimulación controlada y recuperación ovocitaria, para poder evaluar el desenlace reproductivo.

Los datos serán recopilados retrospectivamente.

7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey durante el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2022, quienes ingresaron a tratamientos de alta complejidad y de las cuales se tiene registro del valor de hormona antimülleriana.
- Pacientes que sometieron a ciclos de transferencia selectiva de un solo embrión por ciclo.
- Paciente que cuenten con la culminación de todos los embriones obtenidos tras un ciclo de estimulación ovárica y recuperación ovocitaria.
- Edad de 20 a 47 años

Criterios de exclusión

- No contar con el reporte del valor de hormona antimülleriana
- Contar con reporte de HAM sérica mayor a un año de la estimulación y recuperación ovocitaria
- Realización de diagnóstico genético preimplantacional
- Transferencia de embrión en día 3 de desarrollo o etapas anteriores.
- Realización de banking de óvulos.
- Transferencia de dos o más embriones por ciclo de preparación endometrial.
- Contar con embriones excedentes del ciclo de FIV/ICSI analizado.

Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes no se le haya realizado tratamiento de alta complejidad.
- Pacientes que hayan solicitado alta voluntaria del centro
- Aquellas que cuenta con expediente incompleto, extraviado e ilegible.
- Incongruencia en la base de datos.

7.4 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

Se realizará el presente estudio retrospectivo entre las pacientes sometidas a tratamientos de fertilización in vitro y/o inyección intracitoplasmática en el centro de fertilidad IECH, Monterrey, en el periodo comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2022.

Se incluirá mujeres de 20 a 47 años, que cuenten con determinación sérica de HAM con vigencia no mayor a 1 año previo a la recuperación ovocitaria. Posteriormente se les realizará transferencia única de embrión de todos los blastocistos generados de ese mismo ciclo.

El protocolo involucra pacientes en las cuales la estimulación ovárica controlada se llevó a cabo utilizando FSH recombinante (Gonal-F®, Merck Pharmaceuticals o Corneumon®, Laboratorios Corne), menotropinas urinarias (Merional®, IBSA o Merapur®, Ferring Pharmaceuticals), o preparados de FSH y LH recombinante (Pergoveris®, Merck Pharmaceuticals), con una dosis inicial que oscilaba entre 150 UI y 450 UI por día. En algunos casos, se agregó inhibidores de la aromatasa y antiestrógenos según los parámetros hormonales y antropométricos. En estos

protocolos, la dosis de gonadotropina se ajustó de acuerdo con la respuesta folicular individual y se emplearon análogos de GnRH para evitar el aumento espontáneo de LH.

Los ovocitos fueron recuperados vía transvaginal a las 35 a 36 horas después de la administración de hCG urinario (Choragon®, Ferring Pharmaceuticals, Choriomon®, IBSA o Pregnyl®, Schering-Plough), hCG recombinante (Ovidrel®, Merck Pharmaceuticals) o agonistas de GnRH (Gonapeptyl Daily® o Decapeptyl®, Ferring Pharmaceuticals). Posteriormente, fueron fertilizados utilizando fertilización in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o una combinación de ambos métodos. Los óvulos fertilizados correctamente continuaron su desarrollo en el laboratorio, comenzando como cigotos hasta alcanzar el día 5 o 6 de desarrollo, estadio conocido como blastocito. A partir de este punto, se realizó transferencia embrionaria en fresco y/o se procedió a la vitrificación de los blastocistos.

En caso de haberse vitrificado blastocistos, se realizó la transferencia de cada uno tras la preparación endometrial con estrógenos conjugados, como el valeriato de estradiol administrado vía oral o transdérmica, y progesterona micronizada administrada vía vaginal, oral, intramuscular o subcutánea.

A los 14 días, se registró en el expediente el resultado de la prueba de embarazo, y en caso de ser positivo, se reportó el seguimiento y finalización del mismo.

7.5 VARIABLES DE ESTUDIO

Variable y tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad de la paciente	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Edad de la paciente al momento del procedimiento.	Numérica discreta	Años
Tipo de la infertilidad	Incapacidad para lograr el embarazo tras 6 o 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección. Considerándose como <i>primaria</i> si no se ha conseguido nunca un embarazo a término y	Tipo de infertilidad de la pareja dependiendo si ha tenido o no un embarazo a término.	Categórica nominal	Primaria Secundaria

	<i>secundaria</i> cuando la pareja ya ha tenido previamente un embarazo a término.			
Duración de la infertilidad	Lapso de tiempo transcurrido con incapacidad para lograr la gestación de un embarazo a término.	Tiempo transcurrido desde la búsqueda del embarazo hasta el ingreso a técnicas de reproducción asistida.	Numérica discreta	Años
Etiología de la infertilidad	Ciencia que estudia las causas que generan infertilidad en la pareja.	Identificación de la causa principal que genera infertilidad. Se denomina <i>multifactorial</i> cuando la infertilidad resulta de la interacción de 2 o más factores.	Catagórica nominal	Reserva ovárica disminuida Factor ovárico (SOP) Factor tubárico Endometriosis Factor uterino Factor masculino Factor inexplicable Multifactorial
Hormona antimülleriana sérica	Prueba que mide la concentración de hormona antimülleriana en una muestra de sangre. Método de procesamiento: Electroquimioluminiscencia analizador Cobas e411 (Roche Diagnostic, Elecsys®) y Quimioluminiscencia.	Valor sérico de la hormona antimülleriana de la paciente con vigencia no mayor a un año de la fecha de recuperación ovocitaria.	Numérica continua	ng/mL
FSH sérica basal	Prueba que mide el nivel de la hormona foliculoestimulante en una muestra de sangre sobre el día 3 al 5 del ciclo menstrual.	Valor sérico de la hormona foliculoestimulante tomada en un día 3, 4 o 5 del	Numérica continua	IU/mL

		ciclo menstrual de la paciente con vigencia no mayor a un año de la fecha de recuperación ovocitaria.		
Dosis de gonadotropinas total	Cantidad de gonadotropinas (hormona) necesarias para estimular el crecimiento y maduración de múltiples folículos en el ovario en un determinado ciclo de estimulación ovárica controlada.	Dosis total de FSH recombinante empleada en el ciclo de estimulación ovárica controlada en el que se recuperaron los ovocitos.	Numérica discreta	UI
Días de estimulación ovárica controlada	Número de días necesarios para el desarrollo y maduración de múltiples folículos en los ovarios durante un ciclo de estimulación ovárica controlada.	Días transcurridos desde el primer día del ciclo menstrual hasta el día de aspiración folicular.	Numérica discreta	Días
Número de ovocitos recuperados	Un ovocito es una célula germinal crucial en el proceso reproductivo. Este es capaz de crecer y madurar en el folículo tras la administración de medicamentos utilizados en los tratamientos de reproducción asistida. Al ser extraídos, es posible encontrar ovocitos maduros (en metafase II) o inmaduros (en metafase I o vesícula germinal).	Número total de ovocitos recolectados al finalizar la aspiración folicular.	Numérica discreta	NA

Número de ovocitos metafase II	Un ovocito maduro es una célula germinal detenida en la etapa de metafase II del proceso de la segunda división celular meiótica. Se caracteriza por la aparición del primer corpúsculo polar. El ovocito ha alcanzado la madurez nuclear y citoplasmática que le permitirá ser fecundado.	Número de ovocitos en fase metafase II recolectados al finalizar el procedimiento.	Numérica discreta	NA
Método de fertilización	La fertilización es la unión del óvulo y espermatozoide para que se pueda producir un embarazo. En técnicas de reproducción asistida, se produce in vitro, es decir, fuera del cuerpo humano. Dependiendo de la técnica utilizada, se distinguen dos métodos principales: la FIV (fertilización in vitro) convencional, en la cual los óvulos y espermatozoides se colocan juntos en una placa de cultivo, esperando que se fusionen por sí solos; y la ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides), en la cual un espermatozoide se introduce directamente en el interior del óvulo mediante un microinyector.	Tipo de procedimiento aplicado a los ovocitos recuperados de la paciente.	Categórica nominal	FIV ICSI FIV/ICSI
Porcentaje de madurez ovocitaria	Número de ovocitos maduros dividido por el número de ovocitos recuperados de un ciclo de estimulación ovocitaria.	Proporción del número de ovocitos maduros entre el número de ovocitos	Numérica continua	Porcentaje (%)

		recuperados de un ciclo por 100.		
Porcentaje de blastulación	Número de embriones que alcanzan el estadio de blastocisto durante un ciclo de fertilización in vitro (FIV). Este porcentaje indica la eficacia del proceso de cultivo embrionario y puede ser utilizado como un indicador de la calidad del embrión y, por ende, de las probabilidades de éxito en el tratamiento de fertilidad.	Proporción del número de blastocistos en día 5 o 6 de desarrollo entre el número de ovocitos maduros fertilizados en un ciclo por 100.	Numérica continua	Porcentaje (%)
Número de blastocistos obtenidos	Un blastocisto es un embrión en un estado de desarrollo avanzado, concretamente de 5 o 6 días de desarrollo tras la fecundación.	Número de blastocistos (en día 5 o 6 de desarrollo) al finalizar el procedimiento.	Numérica discreta	NA
Calidad del blastocisto	Clasificación que se les otorga a los blastocistos en base a la expansión del blastocele, estado de la masa celular interna y trofoectodermo que ayudará a seleccionar y evaluar la calidad de los embriones para la fertilización in vitro.	Clasificación asignada por los embriólogos a los blastocistos previo a su transferencia. -Buena calidad: aquellos clasificados como 1AA, 2AA, 3AA, 1BA, 2BA, 3BA, 4BA, 1AB, 2AB, 3AB, 4AB, 1BB, 2BB, 3BB, 4BB, según la última actualización ASEBIR (2018).	Catagórica nominal	1--, 1AA, 1AB, 1AC, 1BA, 1BB, 1BC, 1CA, 1CB, 1CC, 2--, 2-C, 2AA, 2AB, 2AC, 2B-, 2BA, 2BB, 2BC, 2C-, 2CB, 2CC, 2CD, 2DC, 3--, 3-B, 3-C, 3AA, 3AB, 3AC, 3B-, 3BA, 3BB, 3BC, 3C-, 3CB, 3CC, 3CD, 3DC, 4-C, 4AB, 4BA, 4BB, 4BC, 4CB, 4CC

Número de transferencias embrionarias	Número de transferencias por ciclo de TRA en el que uno o más embriones en fresco o congelado/descongelado en etapa de escisión o blastocisto se transfieren al útero.	Número de transferencias de embrión único en etapa de blastocisto por ciclo de recuperación ovocitaria.	Numérica discreta	NA
Porcentaje de implantación	Número de sacos gestacionales observados dividido por el número de ciclos de transferencia embrionaria.	Proporción del número de sacos gestacionales entre los ciclos de transferencia embrionaria por 100.	Numérica continua	Porcentaje (%)
Porcentaje de embarazo clínico	Número de embarazos clínicos expresados por 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración o ciclos de transferencia de embriones. El denominador se establecerá por ciclo de transferencia embrionaria. -Embarazo clínico: es aquel embarazo diagnosticado mediante visualización ultrasonográfica de uno o más sacos gestacionales o la presencia de signos clínicos definitivos de embarazo.	Proporción de del número de embarazos clínicos entre los ciclos de transferencia embrionaria por 100.	Numérica continua	Porcentaje (%)
Porcentaje de aborto	Número de abortos expresados por 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración o ciclos de transferencia de embriones. -Aborto: es aquel embarazo clínico perdido antes de las	Proporción del número de abortos entre los ciclos de transferencia embrionaria por 100.	Numérica continua	Porcentaje (%)

	20 semanas de edad gestacional.			
Porcentaje de nacido vivo	Número de partos (vía vaginal o abdominal) que resultaron en al menos un nacido vivo, expresado por 100 intentos de ciclo. En el caso de RA, pueden ser ciclos de inicio, ciclos de inseminación, ciclos de aspiración o ciclos de transferencia de embriones.	Proporción del número de nacidos vivos entre los ciclos de transferencia embrionaria por 100.	Numérica continua	Porcentaje (%)
Porcentaje acumulado de embarazo	Número de embarazos resultante de un ciclo de estimulación o aspiración ovocitaria. Se incluyen todos los ciclos de transferencia de embrión en fresco y/o congelado. -Embarazo: es aquel embarazo diagnosticado mediante visualización ultrasonográfica de uno o más sacos gestacionales o la presencia de signos clínicos definitivos de embarazo.	Proporción del número de embarazos tras la transferencia (de embrión único en fresco o congelado) de todos los embriones generados en un ciclo de recuperación ovocitaria por 100	Numérica continua	Porcentaje (%)
Porcentaje acumulado de nacido vivo	Número de nacimientos por parto (vía abdominal o vaginal) con al menos un nacido vivo resultante de un ciclo de estimulación o aspiración ovocitaria. Se incluyen todos los ciclos de transferencia de embrión en fresco y/o congelado.	Número de nacidos vivos obtenidos tras la transferencia (de embrión en fresco o congelado) de todos los embriones generados en un ciclo de recuperación ovocitaria por 100.	Numérica continuo	Porcentaje (%)

7.6 PROCESOS Y MÉTODOS DE CONFIABILIDAD

Herramienta

Los datos se capturaron manualmente, seleccionando información relacionada con el perfil demográfico y las características clínicas de los tratamientos de FIV/ICSI de las pacientes. Estos datos fueron registrados en una base de datos desarrollada en Microsoft Excel y luego analizados utilizando el software estadístico seleccionado.

Análisis iniciales

En la estadística descriptiva, se presentarán frecuencias y porcentajes para variables categóricas, mientras que para variables cuantitativas se mostrarán medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana, desviación estándar/rango intercuartil). Esto se llevará a cabo después de evaluar la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Análisis de población

Se evaluaron datos demográficos y antecedentes que prevalecieron en la muestra que pudieran ser de interés.

Análisis comparativo e inferencial

Al realizar la asociación entre dos variables numéricas, se aplicará la prueba de correlación de Spearman para muestras independientes y/o regresión lineal para muestras dependientes, según la distribución paramétrica o no paramétrica de las variables consideradas en la prueba de hipótesis.

Se considerará un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 25.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de 2013, y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

Este es un estudio con riesgo nulo de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17, en donde en este estudio retrospectivo se obtendrá la información del expediente sin contacto con el paciente, constatando se cuente con un Aviso de Privacidad. De acuerdo con el artículo 45 de este Reglamento, la investigación en esta población será con el objetivo de obtener conocimientos generalizables sobre el embarazo, no poseen un riesgo mayor al mínimo para la mujer ni el embrión. Además, de acuerdo con los artículos 47, 48 y 49 de este mismo, el motivo de esta investigación no tendrá como finalidad la interrupción del embarazo fuera de indicación médica ni perjudicará la salud de la madre ni del embrión.

De acuerdo con los artículos 16, 17 y 18 de la Declaración de Helsinki, y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 14, el desarrollo de este trabajo de investigación se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifique (fracción I) por su impacto en la obtención de información asociada a desenlaces y pronóstico en biología de la reproducción; será fundamentada con hechos científicos previos (fracción II), fundamentados en el marco conceptual; será realizada por profesional de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano (en el área de ginecología y obstetricia), bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de la investigación (fracción VI y artículo 114 de este Reglamento), en este caso, bajo la supervisión del centro de fertilidad IECH; y contará con dictamen favorable el comité de ética institucional.

Los datos del sujeto en investigación serán resguardados por medio del número de proceso y un folio individual asignado a cada uno de ellos, salvaguardando la confidencialidad de las pacientes, y con acceso único por equipo de investigación autorizado, de acuerdo con el artículo 116, fracciones III y IV, artículo 21, fracción VIII, artículo 112, y 120, y artículo 9 y 24 de la Declaración de Helsinki.

9. RESULTADOS

Los resultados de este estudio se basan en la información recopilada de un total de 523 ciclos de pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida de FIV/ICSI, con transferencia electiva de un solo embrión de todos los blastocitos generados de un ciclo de recuperación ovocitaria, en el período comprendido entre 2016 y 2022.

Para la revisión y análisis se incluyeron a todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección, el estudio de la población mostró los siguientes resultados:

En la Tabla 1 se detallaron todos los ciclos de estimulación controlada con recuperación ovocitaria, correspondientes a mujeres con una media de edad de 34.7 ± 4.2 años. La mayoría de ellas presentaban infertilidad primaria. La mediana del tiempo de búsqueda de embarazo fue de 3 años. Entre las causas únicas identificables, el factor masculino fue el más frecuente, siendo el origen multifactorial predominante. La media de HAM de los pacientes fue de 2.54 ± 1.88 ng/ml, con una media de 5.8 ± 2.69 UI/ml de FSH basal.

Tabla 1. Descripción demográfica general de las pacientes

Variable	N = 523 n (%)
Edad de la mujer (años)*	34.7 (4.2)
Tipo de infertilidad (%)	
Primaria	398 (76.1)
Secundaria	125 (23.9)
Tiempo de búsqueda de embarazo (años)**	3 (3)
Causa de infertilidad (%)	
Anovulación	24 (4.6)
Endometriosis	4 (0.8)
Factor inexplicable	22 (4.2)
Factor masculino	48 (9.2)
Factor tubárico	31 (5.9)
Factor uterino	17 (3.3)
Multifactorial	318 (60.8)
Otros	3 (0.6)
Reserva ovárica disminuida	56 (10.7)
HAM (ng/mL)*	2.54 (1.88)
FSH basal (UI/mL)*	5.8 (2.69)

*Media (\pm DE) **Mediana (RIQ)

En la descripción de los tratamientos de FIV/ICSI, la dosis total de gonadotropinas empleadas en base a FSH recombinante o urinaria fue de 2245 ± 659 UI, con una duración media de estimulación de 12 días. La mediana de óvulos recolectados fue de 12, de los cuales se obtuvo una mediana de 10 ovocitos maduros (metafase II), representando un porcentaje de madurez del 80%. Se lograron una mediana de 3 blastocistos, con un porcentaje de blastulación del 26.3% y de blastocisto calidad A del 33.3%. Después de la transferencia individual de todos los blastocistos generados, se obtuvo un porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo del 40% y 33.3%, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los ciclos de FIV/ICSI

Variable	N = 523 Mediana (RIQ)
Estimulación y recuperación ovocitaria	
Dosis total de gonadotropinas (UI)*	2245 (659)
Días de estimulación*	12 (1)
Número de óvulos	12 (9)
Número de ovocitos MII	10 (7)
Porcentaje de madurez (%)	80 (23)
Total de blastocistos	3 (1)
Porcentaje de blastulación (%)	26.3 (18.5)
Número de blastocistos calidad A	1 (2)
Porcentaje de embriones calidad A (%)	33.3 (100)
Transferencia embrionaria	
Número de transferencias	3 (1)
Porcentaje acumulado de embarazo (%)	40 (66)
Porcentaje acumulado de nacido vivo (%)	33.3 (50)

*Media (DE)

Se encontró con respecto a los niveles de HAM, una correlación significativa negativa moderada con la edad materna (valor de $R^2 = -0.454$, $p < 0.001$), el nivel de FSH basal (valor de $R^2 = -0.606$, $p < 0.001$) y la dosis total de gonadotropinas (valor de $R^2 = -0.424$, $p < 0.001$), así como una correlación significativa positiva moderada con el número de óvulos (valor de $R^2 = 0.641$, $p < 0.001$). Además, se observó una correlación negativa baja con el porcentaje de blastulación (valor de $R^2 = -0.236$, $p < 0.001$) y el porcentaje de embriones calidad A (valor de $R^2 = -0.165$, $p < 0.001$) (Tabla 3, Figura 1).

Tabla 3. Correlación y regresión de los niveles de HAM con los parámetros demográficos y del ciclo de estimulación ovárica

Variable	Tipo de regresión	Tipo de correlación	R ²	valor p
Edad de la mujer (años)	Lineal	Inversa	-0.454	<0.001
FSH basal (UI/mL)	Lineal	Inversa	-0.606	<0.001
Dosis total de gonadotropinas (UI)	Lineal	Inversa	-0.424	<0.001
Número de óvulos	Lineal	Directa	0.641	<0.001
Porcentaje de madurez (%)	-	-	-0.024	0.589
Porcentaje de blastulación (%)	Lineal	Inversa	-0.236	<0.001
Porcentaje de blastocistos calidad A (%)	Lineal	Inversa	-0.165	<0.001

Coefficiente de correlación de Spearman. Significancia estadística $p < 0.05$

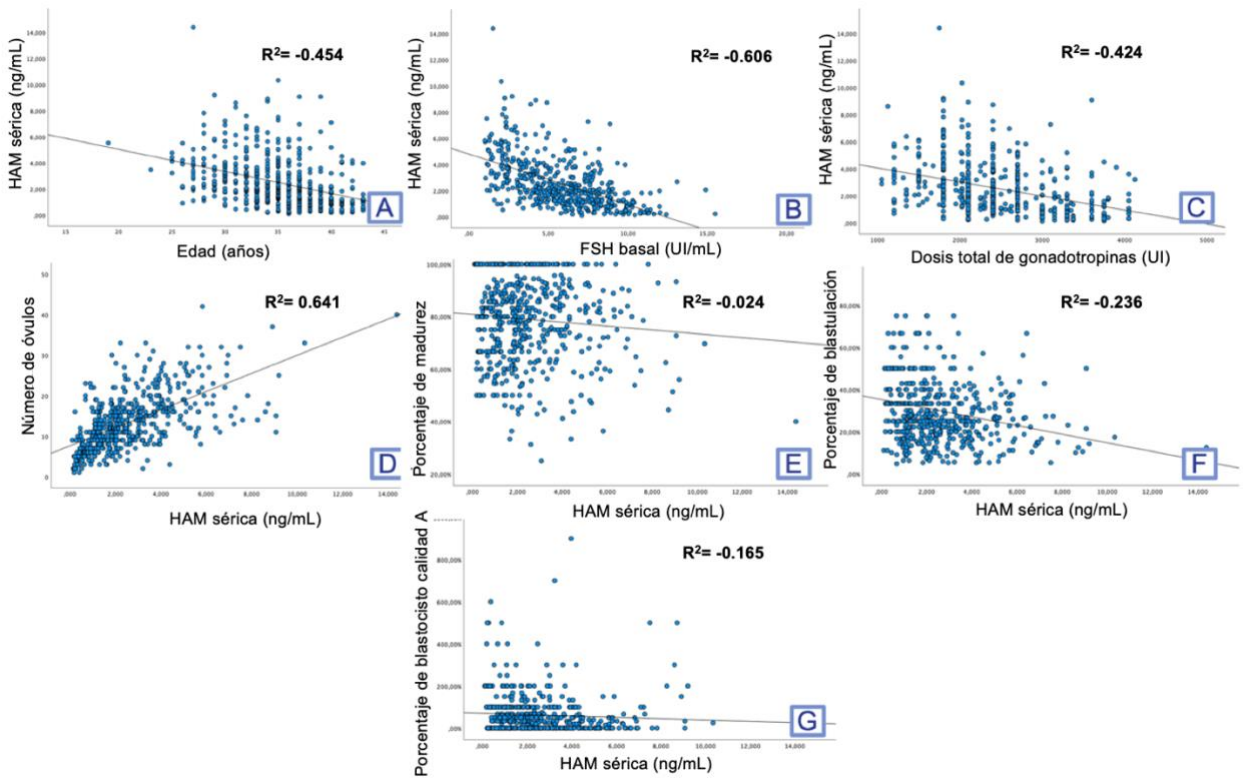


Figura 1. Gráficas de dispersión de la relación entre los niveles de HAM séricas y los parámetros demográficos y del ciclo de estimulación ovárica. A. Edad materna, B. FSH basal, C. Dosis total de gonadotropinas, D. Número de óvulos, E. Porcentaje de madurez. F. Porcentaje de blastulación y G: Porcentaje de blastocistos calidad A.

Al evaluar la relación entre los niveles séricos de HAM y el porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo, se observó una correlación significativa positiva baja (valor de $R^2= 0.287$, $p<0.001$) [Figura 2] y (valor de $R^2= 0.312$, $p<0.001$), respectivamente [Figura 3]. (Tabla 4).

Tabla 4. Correlación entre los niveles séricos de HAM y el porcentaje acumulado de embarazo y nacidos vivo

	Tipo de regresión	Tipo de correlación	R^2	valor p
Porcentaje acumulado de embarazos	Lineal	Directa	0.287	<0.001
Porcentaje acumulado de nacidos vivos	Lineal	Directa	0.312	<0.001

Coefficiente de correlación de Spearman. Significancia estadística $p < 0.05$

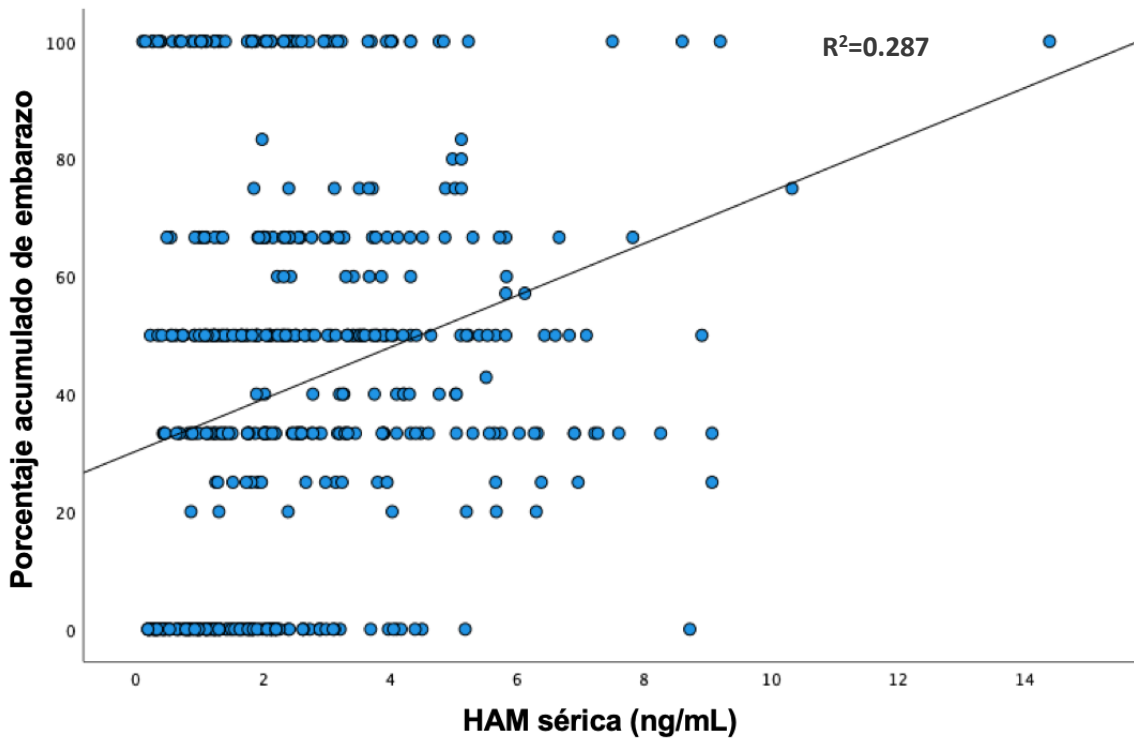


Figura 2. Gráfica de dispersión entre los niveles séricos de HAM y el porcentaje acumulada de embarazo

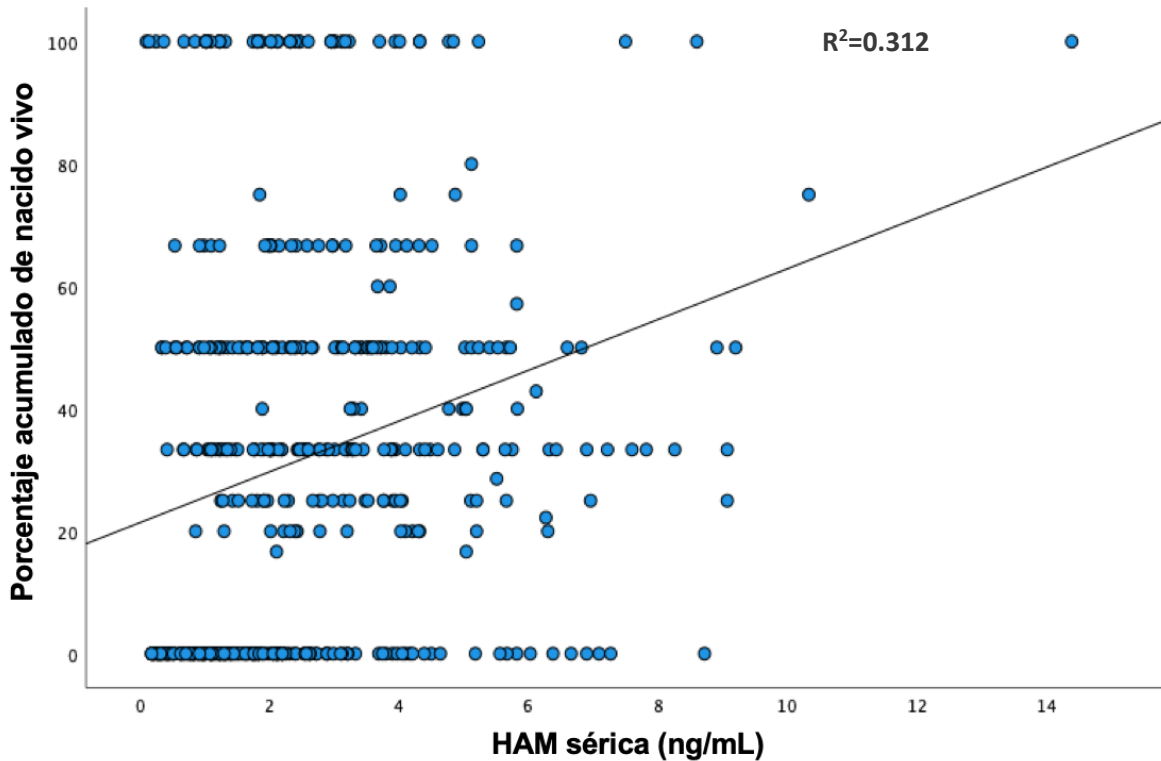


Figura 3. Gráfica de dispersión entre los niveles séricos de HAM y el porcentaje acumulado de nacido vivo.

Se determinó el porcentaje acumulado de embarazo (Tabla 5) y de nacido vivo (Tabla 6) según el grupo de edad de la mujer y los niveles séricos de HAM, encontrando una correlación significativa positiva baja. Destaca en la Tabla 5 un mayor porcentaje acumulado de embarazo para la categoría de HAM sérica de 4 a 5 ng/mL en los grupos de edad menores de 35 años y de 35 a 37 años, representado por un 62.78% (*valor de $r^2= 0.142$, $p<0.03$*) y un 59.09% (*valor de $r^2= 0.176$, $p<0.29$*), respectivamente. Se observó un fenómeno similar en la Tabla 6, donde se encontró un mayor porcentaje acumulado de nacido vivo para la categoría de HAM sérica de 4 a 5 ng/mL en los grupos de edad menores de 35 años y de 35 a 37 años, representado por un 50.71% (*valor de $r^2= 0.119$, $p<0.06$*) y un 46.82% (*valor de $r^2= 0.21$, $p<0.009$*), respectivamente.

Tabla 5. Porcentaje acumulado de embarazo de acuerdo con el nivel de HAM sérico y el grupo de edad de la mujer

Nivel de HAM sérico (ng/mL)	Edad de la paciente (años)			
	<35 n=234 (%)	35 – 37 n=154 (%)	38 - 40 n=85 (%)	> 41 n=50 (%)
< 1.00	37.22	36.42	22.78	8.67
1.01 - 2.00	45.41	38.09	32.70	9.52
2.01 - 3.00	49.45	46.02	39.39	11.11
3.01 - 4.00	53.57	51.92	38.33	8.33
4.01 - 5.00	62.78	59.09	-	20.00
> 5.00	54.06	53.59	36.67	-
Promedio del porcentaje acumulado de embarazo	50.41	47.52	33.97	11.52
Valor de R^2	0.142	0.176	0.184	0.124
Valor de p	0.03	0.029	0.093	0.391

Coefficiente de correlación de Spearman. Significancia estadística $p < 0.05$

Tabla 6. Porcentaje acumulado de nacido vivo de acuerdo con el nivel de HAM sérico y el grupo de edad de la mujer

Nivel de HAM sérico (ng/mL)	Edad de la paciente (años)			
	<35 n=234 (%)	35 – 37 n=154 (%)	38 - 40 n=85 (%)	> 41 n=50 (%)
< 1.00	27.04	20.99	12.78	4.00
1.01 - 2.00	39.97	28.51	17.99	5.95
2.01 - 3.00	40.23	37.89	28.79	11.11
3.01 - 4.00	44.22	43.59	25.00	8.33
4.01 - 5.00	50.71	46.82	-	20.00
> 5.00	42.70	41.14	18.33	-
Promedio del porcentaje acumulado de nacido vivo	40.81	36.49	20.57	9.87
Valor de R^2	0.119	0.21	0.137	0.241
Valor de p	0.049	0.009	0.211	0.091

Coefficiente de correlación de Spearman. Significancia estadística $p < 0.05$

10. DISCUSIÓN

Cada vez más estudios han explorado biomarcadores asociados con predictores de éxito en los tratamientos de reproducción asistida, particularmente en términos de porcentaje acumulado de embarazo y nacido vivo. En este estudio, se incluyeron los procesos de 523 ciclos de estimulación ovárica controlada con transferencia embrionaria tanto en fresco como de congelado de blastocitos generados de un ciclo de recuperación ovocitaria llevado a cabo en el centro de fertilidad IECH Monterrey. La edad promedio de las mujeres participantes en este protocolo fue de 34.7 años, lo cual coincide con los registros más recientes de poblaciones latinoamericanas³⁶ y europeas³⁷, que muestran una edad media similar de pacientes sometidas a FIV/ICSI, alrededor de los 35.7 años. El diagnóstico más reportado fue el de infertilidad primaria, con un origen mayormente multifactorial. La dosis media diaria de gonadotropinas utilizada durante la estimulación fue de 224.5 UI, lo que sugiere una estimulación leve a moderada, lo cual es apropiado para obtener un rendimiento ovocitario adecuado y un porcentaje acumulado de nacido vivo de al menos el 50%, considerando las características demográficas de nuestra población según la calculadora de *Kobanawa et al*³⁸. El porcentaje de madurez observado fue del 80%, superando el mínimo esperado, mientras que el porcentaje de blastulación fue del 26.3%, situado en el límite inferior establecido según los indicadores clave de rendimiento clínico y de laboratorio definidos en consensos internacionales de expertos.^{39,40}

Es importante señalar que los objetivos de los TRA inicialmente se enfocaban en el porcentaje de implantación, de embarazo clínico y/o de nacido vivo. En un estudio realizado por *Tal et al*,⁴¹ basado en la base de datos del SART CORS, se observó que la HAM tenía una capacidad predictiva débil en términos de implantación y embarazo clínico. Esto condujo a la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis, como los de *Li N. et al*⁴², *Iliodromiti et al*²¹, y *Tal et al*²², donde se evaluaron mujeres sometidas a TRA sin especificar su reserva ovárica. En estos análisis, se encontró que la HAM tenía un efecto predictivo débil sobre el porcentaje de nacido vivo. Sin embargo, al limitar el estudio a pacientes con baja reserva ovárica, el efecto predictivo de la HAM no se validó, e incluso se consideró un mal predictor de estos porcentajes. La discrepancia radica en que el efecto predictivo de la HAM en el porcentaje de nacido vivo no solo debe centrarse en la reserva ovárica, sino también en la calidad de los ovocitos, que ambos disminuyen con la edad; aunado a que estos estudios se sustentaron en el porcentaje de nacido vivo por ciclo de FIV/ ICSI en fresco o por ciclo de transferencia de embriones criopreservados, lo que disminuye el poder estadístico de los hallazgos.

El uso de la reserva ovárica inferida a través del valor de la HAM se ha considerado un predictor lógico del porcentaje acumulado de nacido vivo para evaluar los resultados de éxito reproductivo. En este estudio, se analizó la relación de los niveles de HAM con el principal factor pronóstico ya conocido que es la edad de la mujer, observando una correlación negativa moderada (valor de $R^2 = -0.454$, $p < 0.001$), lo cual se refleja también con el nivel de FSH basal (valor de $R^2 = -0.606$, $p < 0.001$); en otras palabras, una mayor edad se asocia con un menor nivel de HAM sérica pero un mayor valor de FSH sérica basal. En cuanto al ciclo de estimulación ovárica, se encontró una correlación positiva moderada entre la dosis total de gonadotropinas empleadas (valor de $R^2 = -0.424$, $p < 0.001$) y el número de ovocitos recuperados (valor de $R^2 = 0.641$, $p < 0.001$), lo cual concuerda con la revisión de *Drakopoulos et al.*⁴³ Estudios previos como los de *Papathanasiou & Mawal*⁴⁴, *Qiao et al*⁴⁵ e *Ishihara et al*⁴⁶ describen la HAM como el mejor marcador biológico predictivo de respuesta a la estimulación ovárica controlada, reflejado por la estimación del número de óvulos a obtener. Esto permite que la medición de la HAM sérica sea una herramienta útil para adaptar las dosis de gonadotropinas y los protocolos de estimulación, optimizando así el rendimiento ovocitario y reduciendo el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Existen múltiples estudios que muestran resultados contradictorios en cuanto a la asociación entre los niveles séricos de la hormona antimülleriana (HAM) y la calidad ovocitaria y embrionaria.^{47,48} En nuestro análisis, al investigar esta relación con parámetros que de cierta forma implicarían calidad, como el porcentaje de madurez, no se encontró ninguna correlación significativa (valor de $R^2 = -0.024$, $p = 0.589$). Por el contrario, se observó una correlación negativa baja con el porcentaje de blastulación y el porcentaje de embriones de calidad A ([valor de $R^2 = -0.236$, $p < 0.001$] y [valor de $R^2 = -0.165$, $p < 0.001$], respectivamente). Es importante señalar que una limitación de nuestro estudio fue la falta de evaluación de la euploidía embrionaria y variables morfocinéticas debido al riesgo de introducir sesgos en el análisis.

Al determinar la asociación del nivel sérico de HAM con el porcentaje acumulado de embarazo y nacido vivo, se encontró una correlación significativa positiva baja con el porcentaje acumulado de embarazo (valor de $R^2 = 0.287$, $p < 0.001$) y de nacido vivo (valor de $R^2 = 0.312$, $p < 0.001$). Estos hallazgos corroboran los resultados de otras revisiones sistemáticas, como las de *Neves et al*³³ y *Peigné et al*²⁶, en las que se sugiere que un valor de antimülleriana sérico alto traducido por una mayor reserva ovárica, representa una ventaja cuantitativa a las mujeres por el mayor rendimiento de ovocitos obtenidos tras la estimulación ovárica, y con esto mayor número de

embriones y por lo tanto mayor número de posibilidades de embarazo y nacido de forma acumulativa, es decir, tras el uso completo de los embriones obtenidos de ese ciclo de recuperación ovocitaria. Es así como este biomarcador cada vez toma más relevancia en la predicción de resultados antes del inicio de un ciclo de estimulación ovárica, al proporcionar una estimación más precisa de la probabilidad de uno o más nacimientos vivos tras finalizar el ciclo de FIV/ICSI.

Finalmente, es importante destacar que el nivel sérico de HAM no debe considerarse el único criterio para el éxito reproductivo, ya que se deben tener en cuenta otras variables importantes como la edad de la mujer. Por lo tanto, se llevó a cabo una correlación del porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo con determinados rangos de edad y de HAM sérica. En general, se observó que los niveles más altos de HAM sérica se asociaron con mejores porcentajes acumulados de embarazo y nacido vivo en cada grupo de edad, siendo más pronunciado en el grupo de mujeres más jóvenes (menores de 35 años), con un promedio de 50.41% (valor de $R^2= 0.142$, $p<0.03$) y 40.81% (valor de $R^2= 0.119$, $p<0.06$), respectivamente. La disminución de estos porcentajes con la edad se considera puede estar relacionada con la disminución de la calidad de los óvulos.²⁷ Además, se observó que en el grupo de mujeres de 38 años o más con niveles de HAM sérica entre 2-3 ng/mL, aún se mantuvo un porcentaje acumulado aceptable de embarazo y nacido vivo, lo cual concuerda en cierta medida con los criterios pronósticos en los que se basan las nuevas estrategias terapéuticas.⁴⁹ Al evaluar con más detalle la tendencia del porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo, se observó un aumento constante hasta alcanzar un punto de corte de HAM sérica de 5 ng/mL. A partir de este umbral, sorprendentemente, estos porcentajes comienzan a disminuir, lo que sugiere la implicación de un efecto adverso biológico o genómico secundario a una hiperrespuesta ovárica. Este mismo efecto es consistente con los resultados encontrados en la revisión sistemática llevada a cabo por *Neves et al*³³ y *Drakopoulos et al*⁴³.

Es importante destacar que en nuestro estudio no se identificó ningún punto de corte de HAM sérica por debajo del cual no se pudiera lograr un nacido vivo. Lo cual es consistente con el estudio de *Seifer et al*,⁵⁰ que al examinar a mujeres con niveles ultrabajos de HAM sérica, demostró que incluso en esta población considerada de mal pronóstico, el porcentaje de nacidos vivos por ciclo de estimulación ovárica fue del 9.5%. Por lo tanto, el nivel sérico de HAM no debe ser el único criterio para denegar a un paciente un tratamiento de FIV/ICSI.²⁷ Sin embargo, es crucial proporcionar un asesoramiento adecuado a las mujeres mayores de 41 años con niveles muy bajos de HAM sérica, respecto a sus reducidas posibilidades de lograr un nacimiento vivo por

ciclo de recuperación ovocitaria. En contraste, a las mujeres más jóvenes (≤ 35 años) que a pesar de tener niveles igualmente muy bajos de HAM sérica, su probabilidad realista de tener un hijo vivo es más alta.

Entre las fortalezas y limitaciones de nuestro estudio, la principal es que se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño de muestra relativamente pequeño, ya que proviene de los ciclos de FIV/ICSI de un solo centro de fertilidad. No obstante, estos resultados compaginan con investigaciones a gran escala, muchas de las cuales se basan en registros de datos multicéntricos. Nuestra demografía se centra en población menor de 38 años, por lo que sería ideal incrementar la casuística con pacientes de mayor edad y en condiciones específicas, como baja reserva ovárica, baja respuesta e hiperrespuesta ovárica. Una gran problemática global, es que no existen valores de cortes bien establecidos de HAM sérica ni de los grupos de edad que sean puntos de partida para que los estudios de investigación cobren transcendencia científica. Así mismo, dado que cada vez se han identificado más factores asociados con un mayor éxito reproductivo, como la calidad ovocitaria y embrionaria, es importante buscar e incluir marcadores que se relacionen con estas variables para mejorar los resultados. En nuestro análisis, encontramos una relación significativa positiva entre la HAM sérica y el porcentaje de blastocistos calidad A, lo que puede impulsar la realización de más ensayos correlacionales. Por último, este estudio fue posible gracias al trabajo de los biólogos de la reproducción, quienes se guiaron por las recomendaciones de las guías actuales sobre la transferencia electiva de un embrión.

11. CONCLUSIONES

La utilidad de la HAM como un marcador cuantitativo de la respuesta ovárica a la EOC le ha permitido incluirse en la predicción de diferentes resultados reproductivos. Tan es así que en nuestra investigación se ha demostrado la asociación de los niveles séricos de HAM con el porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo, lo cual es clínicamente relevante para el asesoramiento de la pareja infértil, especialmente de nuestra población. Se debe informar a las mujeres que se someterán a un ciclo de estimulación ovárica con transferencia electiva de un solo embrión que, el valor de HAM sérico reflejado por la cantidad de ovocitos a recuperar no afecta el porcentaje de nacido vivo en un ciclo de transferencia en fresco, sin embargo, a mayor nivel de HAM sérica, mayor será el rendimiento de ovocitos, mayor la proporción de embriones viables y en consecuencia mayor la probabilidad de lograr uno o más nacimientos vivos después de la utilización de todos los embriones generados en ese ciclo.

Es crucial tener en cuenta que el nivel de HAM sérico no es el único predictor demostrado del porcentaje acumulado de embarazo y de nacido vivo; otros factores, como la edad de la mujer, también desempeñan un papel importante, encontrando en nuestro estudio una correlación inversa. La inclusión de estas variables a la orientación pronóstica del potencial reproductivo, será beneficiosa en la predicción más informativa y personalizada de estos porcentajes previo al ingreso a un TRA.

Otra utilidad clínica sugerida después de los hallazgos encontrados es que el valor de la HAM sérica puede ser un parámetro para considerar al momento de determinar la dosis de gonadotropinas que permitan optimizar los resultados de FIV/ICSI.

Es relevante señalar que hasta el momento no existen umbrales de HAM sérica que sean igual a nacido vivo ni criterio para rechazar un tratamiento de reproducción asistida. Por lo tanto, es crucial establecer valores de corte estandarizados de HAM que sirvan como puntos de partida para estudios con mayor evidencia científica.

12. REFERENCIAS

1. Njagi P, et al. Financial costs of assisted reproductive technology for patients in low- and middle-income countries: a systematic review, *Hum Reprod Open*. 2023, 2 (7): 1-16.
2. Gracia C, et al. ASRM. Definition of infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2023; 113(1): 1-2
3. Sun H, et al. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study. *Aging*. 2019; 11 (3): 10952–91.
4. Fuentes A, et al. Efectos demográficos, clínicos y biológicos de la postergación de la maternidad. *Rev Med Clin Las Condes*. 2021; 32 (2): 146-160.
5. Kim E, Cho M. The Association between Assisted Reproduction Technology (ART) and Social Perception of Childbearing Deadline Ages: A Cross-Country Examination of Selected EU Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (4): 1-16.
6. Gleicher N, Kushnir V, Barad D. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open*. 2019; 8 (3): 1-7.
7. González D, Noffal V. Hormona antimülleriana: nueva herramienta para la evaluación de la fertilidad. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013; 20 (2): 110-113.
8. Tal R, Seifer D. Ovarian reserve testing: a user's guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 217 (2), 129–140.
9. Tal R, et al. AMH is strongly associated with cumulative live birth rate independent of age: an analysis of 132,466 cycles from the SART-CORS database for 2014-2016. *Fertil Steril*. 2021; 41 (95): 1-2.
10. Unger S, Beraja H. Hormona antimülleriana. Reserva ovárica y reserva testicular. *Reproducción*. 2010; 25 (1): 137-153.
11. Capecce E, et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. 2016; 53 (3): 106-113.
12. Iwase A, et al. Anti-Müllerian hormone beyond an ovarian reserve marker: the relationship with the physiology and pathology in the life-long follicle development. *Front Endocrinol*. 2023; 14 (1): 1-7.
13. Sinha S, Amrita S, Sinha S. Anti-Mullerian Hormone as a Marker of Ovarian Reserve and Function. *Cureus*. 2022; 14 (9): 1-7.
14. Rosa G, Chada E, Silva M. About the Anti-Müllerian Hormone (AMH) Uses in the Clinical Practice. *Rev Bras Ginecol Obstet Vol*. 2018; 40 (11): 661-663.
15. Dayal M, et al. Anti-mullerian hormone: a new marker of ovarian function. *J Obstet Gynaecol India*. 2014; 64 (1): 130-133.
16. Liu Y, et al. Comparison of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in the prediction of ovarian response: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2023; 16 (117): 1-11.

17. Valdera C, et al. 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.
18. Izhar R, et al. Antral follicle count and anti-Müllerian hormone level as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovarian syndrome undergoing controlled ovarian stimulation. *J Ultrason*. 2021; 21 (86): 200-205.
19. Merlotti L, Kuohungb W, Rineharta J. Current clinical applications of antimullerian hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018, 25 (1): 373-376.
20. Umarsingh S, Adam J, Krishna S. The relationship between anti-Müllerian hormone (AMH) levels and pregnancy outcomes in patients undergoing assisted reproductive techniques (ART). *PeerJ*. 2020; 22 (8): 1-14.
21. Iliodromiti S, et al. The predictive accuracy of anti-mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (1): 560-70.
22. Tal R, et al. Anti- müllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015; 103 (1): 119-130.
23. Smeltzer S, et al. Clinical pregnancy (CP) and live birth (LB) increase significantly with each additional fertilized oocyte up to nine, and CP and LB decline after that: an analysis of 15,803 first fresh in vitro fertilization cycles from the SART registry. *Fertil Steril* 2019; 112 (1): 520-526.
24. Gómez R, et al. The influence of AMH on IVF success. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293 (1): 667-673.
25. Ye F, et al. Higher serum AMH level is associated with better pregnancy outcomes of IVF/ICSI assisted pregnancy in infertile patients under 35 years old. *Drug Discov Ther*. 2023; 17 (4): 299-303.
26. Peigné M, et al. Using serum anti-Müllerian hormone levels to predict the chance of live birth after spontaneous or assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod*. 2023; 38 (9): 1789–1806.
27. Tal R, et al. AMH Highly Correlates With Cumulative Live Birth Rate in Women with Diminished Ovarian Reserve Independent of Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (9): 2754-2766.
28. Roque M, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013; 99 (1): 156-162.
29. McLernon D, et al. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178 898 women. *Hum Reprod*. 2016; 31 (3): 572-581.

30. Brodin T, et al. Antimüllerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 98 (1):1107–1114.
31. Pacheco A, et al. Very low anti-müllerian hormone concentrations are not an independent predictor of embryo quality and pregnancy rate. *Reprod Biomed Online.* 2018. 37 (1): 113–119.
32. Maheshwari A, McLernon D, Bhattacharya S. Cumulative live birth rate: time for a consensus?. *Human Reprod.* 2015; 30 (12): 2703–2707.
33. Neves A, et al. Association between the number of oocytes and cumulative live birth rate: A systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023; 87 (1): 1-15.
34. Dewailly D, Laven J. AMH as the primary marker for fertility. *European Journal of Endocrinology.* 2019; 181 (6): 45-51.
35. Nguyen D, et al. Anti-Müllerian hormone is a predictor of medium-term cumulative live birth following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol.* 2022; 272 (1): 220-225.
36. Zegers F, et al. Assisted reproductive technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2019. *JBRA. Assist Reprod.* 2022; 26 (4): 637-658.
37. HFEA. Fertility Treatment 2019: Trends and Figures UK Statistics for IVF and DI Treatment, Storage, and Donation. Human Fertilisation and Embryology Authority. 2019; 2 (1): 2-10.
38. Kobanawa M. The gonadotropins starting dose calculator, which can be adjusted the target number of oocytes and stimulation duration days to achieve individualized controlled ovarian stimulation in Japanese patients. *Reprod Med Biol.* 2023; 22 (1): 1-10.
39. Clinical and laboratory key performance indicators in IVF: A consensus between the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine (SIFES-MR) and the Italian Society of Embryology, Reproduction and Research (SIERR). *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40 (1): 1479-1494.
40. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online.* 2017; 4 (1): 1-17.
41. Tal R, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85 062 fresh and thawed cycles from the SART CORS database for 2012-2013. *Fertil Steril.* 2018; 109 (2): 258-265.
42. Li N, et al. Anti-müllerian hormone as a predictor for live birth among women undergoing IVF/ICSI in different age groups: an update of systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023; 308 (1): 43-61.
43. Drakopoulos P, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos?. 2016; 31 (2): 370-376.

44. Papathanasiou A, Mawal N. The risk of poor ovarian response during repeat IVF. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42 (1): 742–747.
45. Qiao J, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod*. 2021; 36 (1): 2452–2462.
46. Ishihara O, Arce J-C; Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42 (1): 909–918.
47. Godoy H, et al. Evaluation of the Anti-Müllerian Hormone and its Association with Embryo Quality in Advanced Reproductive Treatments in a Latin American Population. *JBRA Assisted Reproduction*. 2022; 26 (1): 50-52
48. Lie S, et al. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality?. *RBM Online*. 2018; 16 (8): 664- 670
49. Esteves S, et al. The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. *Front. Endocrinol*. 2019; 10 (814): 1-8.
50. Seifer D et al. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum antimullerian hormone: a multivariate analysis of over 5000 autologous cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012–2013. *Fertil Steril*. 2016; 105 (2): 385-393.
51. Practice Committee of the ASRM and the Practice Committee for the SART. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021; 116 (1): 651-54.