

Artículo Original/ Original Article

## Tasas de embarazo y nacido vivo en mujeres jóvenes infértiles con baja reserva ovárica

Gustavo D. Manavella<sup>1,2</sup>  Diego D. Manavella<sup>1,3</sup>  Oscar Ruiz V<sup>1,2,4</sup> 

1. Neolife – Medicina y Cirugía Reproductiva, Asunción, Paraguay.
2. Dirección de Postgrado, Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Universidad del Pacífico
3. Centro Médico La Costa Lynch, Asunción, Paraguay
4. Hospital de Clínicas, Cátedra de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay

**Cómo referenciar este artículo/**

**How to reference this article:**

**Manavella GD, Manavella DD, Ruiz O.** Tasas de embarazo y nacido vivo en mujeres jóvenes infértiles con baja reserva ovárica. *Rev. Cienc. Salud UP.* 2021; 3(1):06-13

### RESUMEN

**Introducción:** En pacientes infértiles menores de 40 años con disminución de la reserva ovárica, los resultados de técnicas de reproducción asistida son desfavorables comparados con aquellas de la misma edad con reserva ovárica normal. **Objetivo:** Investigar las tasas de embarazo y nacido vivo en pacientes infértiles menores de 40 años con disminución de la reserva ovárica. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el cual se revisaron fichas de pacientes menores de 40 años con valores de hormona antimulleriana (HAM) menores a 1,1 ng/dL y recuento de folículos de  $\leq 7$ , que fueron sometidas a fertilización *in vitro*, con embriones transferidos en días 3 y 5. Se analizaron número de ovocitos recuperados, número de ovocitos M2, número de ovocitos fertilizados, tasas de embarazo clínico, y de recién nacido vivo. **Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes, 51% entre 35 y 39 años de edad. El promedio de HAM fue de 0,59 ng/dL, y el de recuento de folículos antrales 4,73 y de ovocitos recuperados 4,4. Las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo no arrojaron diferencias significativas cuando se compararon con el resultado clínico, excepto cuando se compararon los embriones transferidos en día 5 (33%) con el día 3 (21,8%) ( $p < 0,0001$ ). Se observó una correlación significativa entre los valores de HAM y el número de folículos ( $p = 0,0034$ ), y número de ovocitos recuperados ( $p = 0,0159$ ). **Conclusiones:** En pacientes jóvenes infértiles con disminución de la reserva ovárica, las tasas de embarazo clínico aumentan significativamente al transferir embriones en el día 5.

**Palabras clave:** tasa de recién nacido vivo, tasa de embarazo clínico, reserva ovárica disminuída, hormona antimulleriana, FIV, transferencia embrionaria

### Pregnancy and live birth rates in young women with diminished ovarian reserve

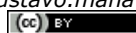
### ABSTRACT

**Introduction:** Results of assisted reproductive techniques are unfavorable in infertile patients under 40 years of age with decreased ovarian reserve, as compared to those of the same age with normal ovarian reserve. **Aim.** To investigate the pregnancy and live birth rates in infertile young patients with diminished ovarian reserve. **Materials & methods.** Retrospective and descriptive study of women less than 40 years old, undergoing *in vitro* fertilization, with embryos transferred on days 3 and 5, with anti-mullerian hormone (AMH) values of

Fecha de recepción: diciembre 2020. Fecha de aceptación: febrero 2021

\*Autor correspondiente: Gustavo Manavella.

Neolife: Medicina y Cirugía reproductiva. Brasilia 760 casi Fray Luis de León. 1434 Asunción, Paraguay  
email: gustavo.manavella@neolife.com.py



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

less than 1,1 ng/ml) and antral follicle count (AFC) of 7 or less. **Results.** A total of 45 patients were included, 51% between 35 to 39 years old. The mean AMH value was 0.59 ng/dL, the mean AFC was 4.73 follicles and oocyte retrieval, a mean of 4.4. The clinical pregnancy rate and live birth rates did not yield statistically significant results when compared to each clinical outcome, except when compared embryos transferred on day 3 with day 5 ( $p < 0.0001$ ). A significant correlation was found between levels of AMH and number of follicles ( $p = 0.0034$ ) as well as number of retrieved oocytes ( $p = 0.0159$ ). **Conclusions.** In young patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization cycles, clinical pregnancy rates significantly increase when embryos are transferred on day 5.

**Key words:** live birth rates – clinical pregnancy rate – diminished ovarian reserve– anti-Müllerian hormone – IVF – embryo transfer

## INTRODUCCIÓN

La disminución de la reserva ovárica (DRO) se refiere al número reducido y la calidad de los ovocitos restantes en el ovario <sup>(1)</sup>. La incidencia de DRO oscila entre el 6% y el 64% en mujeres infértiles de diferentes edades <sup>(2)</sup>. No sólo se observa una reducción del número y la calidad de los ovocitos restantes en estos pacientes, sino también hipo-respuesta ovárica, alta tasa de cancelación de ciclos de estimulación, aumento en las dosis de los estimulantes de ovulación, reducción del número de ovocitos adquiridos, disminución de la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo, además una alta tasa de aborto espontáneo puede estar presente en estas mujeres después del tratamiento con fertilización in vitro (FIV) con transferencia embrionaria (TE) <sup>(3,4)</sup>.

Si bien una disminución del potencial reproductivo se considera parte del proceso natural de envejecimiento ovárico <sup>(5)</sup>, también puede ser encontrada en las mujeres jóvenes <sup>(6)</sup>. Las fallas repetidas de estimulación ovárica (EO), la cancelación de ciclos de EO para FIV, la indisponibilidad de embriones y el fracaso de la implantación aumentan significativamente las cargas tanto fisiológicas como psicológicas en los pacientes con DRO, especialmente en las mujeres jóvenes con DRO <sup>(7)</sup>.

Se han hecho varios intentos desde el año 2011 para determinar y clasificar los criterios más relevantes o significativos de la reserva ovárica y por consiguiente la respuesta esperada a la estimulación. Así surgió el grupo de Bologna <sup>(8)</sup> y el grupo que establece los criterios de Poseidón <sup>(9)</sup>, éste último incorpora edades de menos de 35 años y pone en discusión los primeros criterios (Bologna), ya que considera mujeres que tienen entre 35 y 40 años, mientras que el Bologna solo en mujeres de 40 años o más <sup>(8)</sup>.

Generalmente, la reserva ovárica se evalúa de acuerdo con: i) la edad, factor más importante que afecta también a la calidad de los óvulos <sup>(10)</sup>; ii) el nivel basal de hormona estimulante de los folículos (FSH); iii) el recuento de folículos antrales (RFA); que con iv) la hormona antimülleriana (HAM) son los marcadores más fidedignos de reserva ovárica <sup>(11)</sup>.

El avance de la tecnología con la automatización de los métodos para evaluar la HAM, mejorando su sensibilidad, ha fortalecido el papel de sus niveles séricos como marcador para la DRO. La evaluación de los niveles séricos de HAM tiene cierto valor predictivo para la respuesta ovárica a la estimulación. Sin embargo, poco se sabe sobre las diferencias en la calidad de los óvulos, las tasas de embarazo clínico (EC) y las tasas de recién nacido vivo (RNV) en mujeres jóvenes con DRO (menos de 40 años).

En el país no existen registros ni estudios sobre la prevalencia de mujeres con DRO y sus resultados al someterse a técnicas de reproducción asistida, la relevancia de este estudio se basa en identificar este grupo de pacientes infértiles y determinar los resultados de reproducción asistida en la población paraguaya. Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue investigar las tasas de embarazo y nacido

vivo en pacientes infértiles menores de 40 años con disminución de la reserva ovárica medida por HAM y RFA.

## MATERIALES Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el cual se analizaron mujeres infértiles menores de 40 años de edad, con baja reserva ovárica que se sometieron a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad en la clínica Neolife en el período agosto 2015 a setiembre 2019. Fueron incluidas todas aquellas fichas de pacientes menores de 40 años, con diagnóstico de infertilidad, que fueron sometidas a ciclos de FIV-TE durante el período mencionado, que cumplen con los criterios de baja reserva ovárica según Bologna (HAM <1,1 ng/mL) y RFA de 7 o menos <sup>(8)</sup>. Fueron excluidas aquellas pacientes que no culminaron el tratamiento de alta complejidad, y aquellas con fichas clínicas incompletas.

Los datos fueron recolectados través del número de identidad de los pacientes, se accedió al archivo de estos utilizando el sistema operativo VRepro® (NaturalSoft Solutions S.L., Barrio de la Vega, España) donde se encuentran registradas las historias clínicas, los estudios de laboratorio, tipo de técnica de reproducción asistida, así como los resultados de análisis embriológicos y seguimiento de los pacientes hasta la obtención del nacido vivo. Se clasificaron las historias clínicas, evolutivas y fichas de laboratorio que contenían todas las variables del estudio en cuestión, las mismas fueron exportadas a una planilla como base de datos para el análisis.

Las variables del presente estudio fueron: edad de la paciente, estratificada en menores de 35 años y de 35 a 39 años de edad; HAM, definida por resultado bioquímico en muestra de sangre, que utiliza como punto de corte un valor de <1.1 ng/mL para clasificar a las pacientes con reserva ovárica disminuida. Los valores de HAM fueron medidos por el método de quimoluminiscencia (Immunotech S.A.S., Beckman Coulter, Inc., Marseille, France), número de ovocitos recuperados, definidos por la cantidad de ovocitos captados en punción y aspiración folicular guiada por ecografía; calidad de ovocitos recuperados: definida por evaluación microscópica de los óvulos obtenidos <sup>(12)</sup>, y número de ovocitos fertilizados.

Se calcularon las tasas de embarazo clínico y recién nacido vivo (por cada 100 pacientes sometidas a transferencia embrionaria) de acuerdo a la edad, número embriones transferidos y día de transferencia embrionaria, según hayan sido transferidos 1 o 2 o más embriones y si éstos fueron transferidos en día 3 o 5 de cultivo, respectivamente.

**Análisis de datos:** Los datos fueron consignados en una planilla electrónica de Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) y posteriormente analizados por el paquete estadístico GraphPad de Prism® (San Diego, California, USA) para Mac. La estadística descriptiva se reportó mediante media  $\pm$  desviación estándar. Para comparar medias se utilizó la prueba U de Mann Whitney y para la correlación se utilizó Rho de Spearman, considerando un valor  $p < 0,5$  significativo.

**Aspectos éticos:** Se respetaron los principios de la ética en investigación. Se mantuvo la confidencialidad de los participantes del estudio.

## RESULTADOS

Se revisó las fichas clínicas de 373 mujeres menores de 40 años sometidas a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad en el centro Neolife de enero 2015 a diciembre 2019, de las cuales 45 presentaron valores de HAM menores a 1,1 ng/mL, y 7 igual o menos de RFA, por tanto, con criterio de reserva ovárica disminuida, por lo tanto, la prevalencia de mujeres con DRO fue de 12%.

De las 45 pacientes con reserva ovárica disminuida, hubo embarazo clínico en el 40% (n=18), y recién nacido vivo en el 31% (n=14). En cuanto a las tasas de embarazo clínico y recién nacido vivo, calculada con base en el número de embarazos clínicos o nacidos vivos sobre el total de transferencias realizadas, se ha

encontrado que la tasa de embarazo clínico en embriones transferidos en el día 3 fue de 21,8, en el día 5 de 33; mientras que las tasas de nacido vivo fueron de 17,1 y 25 para embriones transferidos en día 3 y 5, respectivamente.

Al estratificar por edad, se observó que 22 de ellas (49%) eran menores de 35 años, mientras que los 23 restantes (51%) tenían entre 35 y 40 años de edad. Las estadísticas descriptivas de este grupo de pacientes se detallan en la Tabla 1. El promedio de HAM en la población de estudio fue de 0,56 ng/mL, mientras que el promedio de recuento de folículos antrales por paciente fue de 4,73, una media de 4.4 ovocitos capturados, y 3,51 ovocitos M2 por paciente. De 198 ovocitos capturados, sólo 147 fertilizaron, 122 avanzaron a día 1 de cultivo, 92 a día 3 y sólo 20 a día 5 de cultivo. De los 92 embriones día 3, 64 fueron transferidos, y 14 de 20 embriones día 5.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de pacientes infértiles menores de 40 años con disminución de la reserva ovárica. (n=45)

Características	Media $\pm$ desvío estándar
Edad	35,0 $\pm$ 2,5
HAM (ng/ml)	0,56 $\pm$ 0,29
Número de folículos (n=213)	4,73 $\pm$ 2,38
Número de ovocitos capturados (n=198)	4,40 $\pm$ 2,11
Número de ovocitos m2 (n=158)	3,51 $\pm$ 1,97
Fertilizados (n=147)	3,26 $\pm$ 1,80
Embriones en cultivo	
Día 1 (n=122)	2,71 $\pm$ 1,63
Día 3 (n=92)	2,04 $\pm$ 1,47
Día 5 (n=20)	0,44 $\pm$ 1,27
Embriones transferidos	
Día 3 (n=64)	1,42 $\pm$ 0,81
Día 5 (n=14)	0,31 $\pm$ 0,70

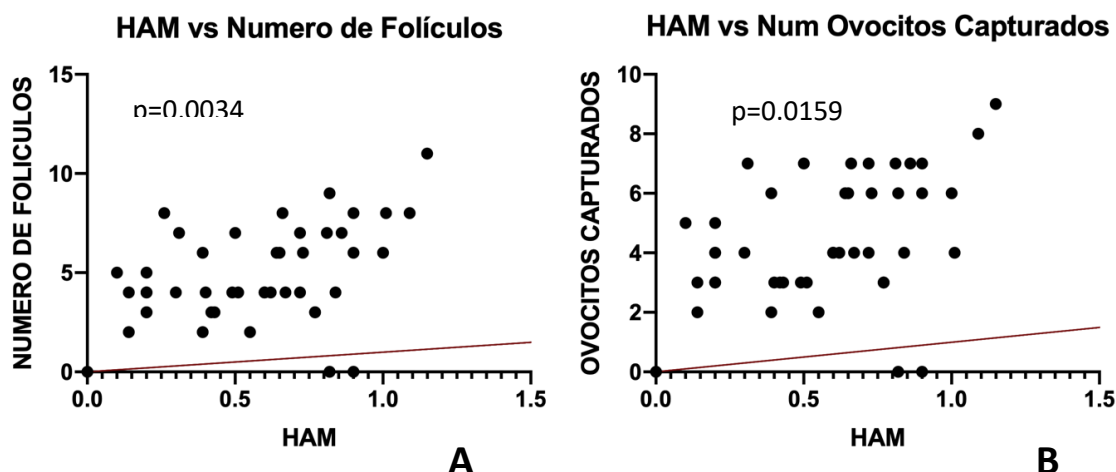
Al comparar las variables estudiadas de acuerdo a si hubo o no embarazo clínico o recién nacido vivo, no se encontraron diferencias significativas, a excepción de la transferencia embrionaria en el día 5 ( $p < 0,0001$ ). Tabla 2

**Tabla 2.** Comparación de los valores promedio de las variables de estudio entre mujeres con embarazo clínico y con nacidos vivos (n=45)

	Embarazo clínico		Valor p	Nacido vivo		Valor P
	Sí (n=18)	No (n=27)		Sí (n= 14)	No (n=31)	
<b>Edad</b>	35,07 $\pm$ 2,4	34,90 $\pm$ 2,4	0,974	35,17 $\pm$ 2,5	34,88 $\pm$ 2,4	0,977
<b>HAM (ng/ml)</b>	0,56 $\pm$ 0,32	0,57 $\pm$ 0,28	0,768	0,65 $\pm$ 0,28	0,54 $\pm$ 0,29	0,182
<b>Nº DE Folículos</b>	4,60 $\pm$ 2,41	4,80 $\pm$ 2,41	0,851	5,16 $\pm$ 2,2	4,57 $\pm$ 2,46	0,234
<b>Nº DE ovocitos capturados</b>	4,40 $\pm$ 2,38	4,40 $\pm$ 2,01	0,794	5,00 $\pm$ 2,17	4,18 $\pm$ 2,08	0,154
<b>Nº de ovocitos M2</b>	3,80 $\pm$ 2,24	3,36 $\pm$ 1,84	0,434	4,25 $\pm$ 2,17	3,24 $\pm$ 1,85	0,144
<b>Fertilizados</b>	3,40 $\pm$ 1,92	3,20 $\pm$ 1,77	0,557	3,83 $\pm$ 1,8	3,06 $\pm$ 1,78	0,136
<b>Embriones transferidos</b>	1,46 $\pm$ 0,26	1,40 $\pm$ 0,77	0,747	1,50 $\pm$ 1,00	1,39 $\pm$ 0,74	0,542
<b>Día 3</b>						
<b>Día 5</b>	0,86 $\pm$ 0,59	0,26 $\pm$ 0,69	<0,001	0,33 $\pm$ 0,65	0,24 $\pm$ 0,66	0,446

Los datos se presentan como media  $\pm$  desvío estándar. Test: U de Mann Whitney,  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

En cuanto a la correlación entre valores de HAM y resultados de ciclos de reproducción asistida de alta complejidad, se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre los valores HAM con número de folículos ( $p=0,0034$ ,  $r=0,42$ ) y con el número de ovocitos capturados ( $p=0,0159$ ;  $r=0,35$ ) (Figura 1).



**Figura 1.** Correlación entre valores de HAM y número folículos (A) por paciente, y número de ovocitos capturados (B) por paciente (n=45). Test: Rho de Spearman.

## DISCUSIÓN

En este estudio, se investigó la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo después de los ciclos de FIV-TE en pacientes menores de 40 años con disminución de la reserva ovárica (DRO). Los resultados sugieren que los pacientes con AMH menos de 1,1 ng/ml y recuento de folículos antrales (RFA) menor a 7, tienen menos folículos al final de la estimulación y menos ovocitos recuperados. Sin embargo, las tasas globales de EC y de RNV son comparables en los grupos de menos de 35 y de 35 a 40 años, lo que sugiere que no hay asociación entre la disminución de la reserva ovárica (medida con la HAM y el RFA) con los resultados del embarazo en pacientes jóvenes con DRO.

El papel de la HAM sérica en la predicción de la probabilidad de éxito de la FIV-TE sigue siendo un tema de debate. Varios metaanálisis<sup>(13-15)</sup> y estudios individuales han sugerido que el bajo nivel de HAM se correlaciona con tasas más bajas de embarazos clínicos<sup>(16-19)</sup>. En un estudio retrospectivo de 892 mujeres sometidas a 1230 ciclos de FIV-ICSI, Brodin et al.<sup>(17)</sup> mostraron un aumento en la tasa de embarazo por ciclo de FIV-TE, es decir, 10,7% para AMH <0,84 ng/ml a 30,8% para AMH >2,94 ng/ml. Del mismo modo, Merhi et al., sugirieron una 0,2 ng/ml de corte de AMH como umbral para la EC en su cohorte de estudio de 120 pacientes<sup>(20)</sup>. A la luz de estos datos, algunos autores han propuesto cortes específicos de HAM para calcular la probabilidad de RNV<sup>(21)</sup>, así como cortes por debajo de los cuales el tratamiento se considera casi inútil<sup>(22,23)</sup>. Contrariamente a los hallazgos antes mencionados, varios estudios recientes han cuestionado la utilidad de la HAM como un predictor de los resultados del embarazo después de la FIV-TE<sup>(24,25)</sup>, lo cual se observa en el presente estudio, ya que valores de HAM en nuestra serie no se correlacionaron con aumento o disminución de tasas de EC y RNV. Sin embargo, en un estudio de 2760 pacientes sometidos a 4072 ciclos, Reichman et al. informaron que la HAM estaba correlacionada positivamente con el número de ovocitos recuperados y era un predictor robusto de la cancelación del ciclo de FIV-TE<sup>(24)</sup>, hallazgos también observados en el presente estudio, ya que se encontró un aumento significativo de RFA y ovocitos recuperados a mayor valor de HAM.

La determinación de los niveles de HAM no fue satisfactoria como prueba para predecir TEC y TRNV en el presente estudio, ya que no hemos encontrado resultados significativos en éstas según HAM. De hecho, en pacientes <40 años de edad con AMH indetectable, el 23,5% de los pacientes alcanzaron un RNV por FIV-TE. Almog et al. compararon 39 pacientes <30 años de edad con una respuesta ovárica deficiente (<5 ovocitos recuperados) con controles coincidentes con la edad y encontraron que el número de embriones de buena calidad, implantación, y tasas de RNV eran similares en ambos grupos<sup>(26)</sup>. Por lo tanto, ambos estudios sugieren

que la HAM no predicen las tasas posteriores de EC y RNV (27-28). Estudios en ciclos FIV-TE de ovocitos donados se encontraron también resultados similares, en un análisis de 160 ciclos de donación de ovocitos (78 donantes), los autores encontraron que la HAM predijo la respuesta a la estimulación ovárica en mujeres jóvenes seleccionadas como donantes de ovocitos, pero no predictiva de los resultados del embarazo en la población receptora (16). Nuestros hallazgos corroboran además que la HAM no está asociada con los resultados del embarazo en pacientes jóvenes con DRO, es decir, la mala reserva o la mala respuesta ovárica en pacientes jóvenes no equivale a resultados deficientes de FIV-TE.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, aun habiendo analizado todos los ciclos FIV-TE del centro Neolife y Medicina Reproductiva. Sin embargo, a pesar del bajo número de pacientes en el estudio el punto fuerte radica en la evaluación de las transferencias en D3 y en D5 arrojando un resultado significativo en cuanto a TEC y TRNV a favor de las transferencias realizadas en el D5.

Estos hallazgos necesitan de más estudios, con un tamaño muestral más importante y así poder obtener la prevalencia de las mujeres infértiles con baja reserva ovárica y sus resultados reproductivos, sobre todo aportar el hallazgo significativo que fue el transferir siempre embriones en D5 para mejorar las tasas de embarazo clínico.

Más estudios similares, comparando resultados de ciclos FIV-TE en pacientes infértiles menores de 40 años con DRO versus aquellas con reserva ovárica normal deben ser realizados, con mayor tamaño de muestra para dilucidar el valor real de la HAM para predecir tasas de EC y RNV en nuestra población y así afinar el diagnóstico para trazar con estas mujeres una hoja de ruta para mejorar los resultados reproductivos.

Las tasas de embarazo clínico en pacientes jóvenes infértiles con DRO aumentan significativamente al transferir embriones en el día 5 vs día 3, por más de que se observa mayor tasa de nacidos vivos en transferencias del día 5 comparadas con día 3, esta diferencia no es significativa en la población estudiada.

### **Agradecimientos**

A la Dra. Karen Díaz por la guía y predisposición permanente a lo largo del curso de endocrinología ginecológica y reproductiva. A las Dras. Irma Paredes y Dina Torres de los laboratorios de embriología de Neolife. A Carolina Alderete por su ayuda en la recolección de datos. A Departamento de postgrado de la Universidad del Pacífico por su responsabilidad académica y por brindar el espacio para seguir con la formación médica continua, a pesar de los tiempos difíciles del Covid. A la Sociedad Paraguaya de Ginecología y en especial a Angie.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Contribución de los autores:** Gustavo D. Manavella, Diego D. Manavella, Oscar Ruiz V: Participación importante en la idea y en el diseño de la investigación, selección de la muestra, elaboración del instrumento de medición, selección de la muestra, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y versión final.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Test and interpretation of ovarian reserve measures: a committee opinion. *Fertility and sterility*. Diciembre 2020; 114 (6): 1151-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>
2. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012;13(3):196-203. Doi: [10.5152/jtgga.2012.28](https://doi.org/10.5152/jtgga.2012.28)

3. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):685-718. Doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>
4. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT, Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertility and sterility*. 2001;76(4):666-9. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02017-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02017-9)
5. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;145(1-2):67-73. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00171-3](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00171-3).
6. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve an eight year study. *Human reproduction*. 2002;17(6):1519-24. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1519>
7. Chang Y, Li J, Li X, Liu H, Liang X. Egg Quality and Pregnancy Outcome in Young Infertile Women with Diminished Ovarian Reserve. *Med Sci Monit*. 2018; 24:7279-84. Doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.910410>.
8. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction*. 2011;26(7):1616-24. Doi: [10.1093/humrep/der092](https://doi.org/10.1093/humrep/der092)
9. Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P, Fischer R, Andersen CY, Conforti A, et al. The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:814. Doi: [10.3389/fendo.2019.00814](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00814)
10. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(3):758-70. Doi: [10.1067/mob.2001.114689](https://doi.org/10.1067/mob.2001.114689)
11. Ramalho de Carvalho B, Gomes Sobrinho DB, Vieira AD, Resende MP, Barbosa AC, Silva AA, et al. Ovarian reserve assessment for infertility investigation. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012. Doi: [10.5402/2012/576385](https://doi.org/10.5402/2012/576385)
12. Alpha Scientists in Reproductive Medicine, Embryology ESIGo. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*. 2011;26(6):1270-83. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>
13. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2015;103(1):119-30 e3. Doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.09.041](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.041)
14. Yao L, Zhang W, Li H, Lin W. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):1755-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932104/>
15. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Human Reproduction Update*. 2014;20(4):560-70. Doi: [10.1093/humupd/dmu003](https://doi.org/10.1093/humupd/dmu003)
16. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1768-74. Doi: [10.1093/humrep/der106](https://doi.org/10.1093/humrep/der106)
17. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimullerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):1107-14. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3676>
18. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted

- reproductive technology. *Reprod Biol.* 2014;14(3):176-81. Doi: [10.1016/j.repbio.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.repbio.2014.03.004)
19. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Mullerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertility and Sterility.* 2010;94(7):2824-7. Doi: [10.1016/j.fertnstert.2010.04.067](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.067)
  20. Merhi Z, Zapantis A, Berger DS, Jindal SK. Determining an anti-Mullerian hormone cutoff level to predict clinical pregnancy following in vitro fertilization in women with severely diminished ovarian reserve. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2013;30(10):1361-5. Doi: [10.1007/s10815-013-0077-z](https://doi.org/10.1007/s10815-013-0077-z)
  21. Khader A, Lloyd SM, McConnachie A, Fleming R, Grisendi V, La Marca A, et al. External validation of anti-Mullerian hormone-based prediction of live birth in assisted conception. *Journal of Ovarian Research.* 2013;6:3. Doi: [10.1186/1757-2215-6-3](https://doi.org/10.1186/1757-2215-6-3)
  22. Lee RK, Wu FS, Lin MH, Lin SY, Hwu YM. The predictability of serum anti-Mullerian level in IVF/ICSI outcomes for patients of advanced reproductive age. *Reproductive biology and endocrinology.* 2011;9 (1):115. Doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-115>
  23. Ficicioglu C, Cenksoy PO, Yildirim G, Kaspar C. Which cut-off value of serum anti-Mullerian hormone level can predict poor ovarian reserve, poor ovarian response to stimulation and in vitro fertilization success? A prospective data analysis. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2014;30(5):372-6. Doi: [10.3109/09513590.2014.887064](https://doi.org/10.3109/09513590.2014.887064)
  24. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimullerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility.* 2014;101(4):1012-8 e1. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.039>
  25. Smeenk MJ, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JAM, Thomas CMG, Braat DDM. Antimullerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility.* 2007;87(1):223-6. Doi: [10.1016/j.fertnstert.2006.06.019](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.019)
  26. Almog B, Eldar I, Barkan G, Amit A, Wagman I, Levin I. Embryo quality in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization in young poor responders. *Gynecological Endocrinology.* 2014;30(9):657-9. Doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.920003>
  27. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, et al. Anti-Mullerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality?. *Reproductive Biomedicine Online.* 2008;16(5):664-70. Doi: [10.1016/s1472-6483\(10\)60480-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60480-4)
  28. Riggs R, Kimble T, Oehninger S, Bocca S, Zhao Y, Leader B, et al. Anti-Mullerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertility and sterility.* 2011;95(1):410-2. Doi: [10.1016/j.fertnstert.2010.07.1042](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1042)