



Trabajo Original

Hormona antimülleriana como predictor de respuesta ovárica. Revisión de la literatura y validación del test en nuestra unidad de reproducción asistida

Antimüllerian hormone as a predictor of ovarian response. Review of the literature and validation of the test in our assisted reproduction unit

Carlos Valdera Simbrón, Corazón Hernández Rodríguez, Javier Plaza Arranz y Manuel Albi González

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Resumen

Objetivo: evaluar la capacidad del test de hormona antimülleriana para predecir la baja o alta respuesta en pacientes usuarias de fecundación *in vitro* de nuestro centro. Se realiza una revisión bibliográfica sobre el papel del test de hormona antimülleriana en el estudio de la paciente infértil.

Material y métodos: se trata de un estudio retrospectivo en 392 mujeres incluidas en nuestro programa de fecundación *in vitro* entre los años 2014-2015. A cada paciente se le extrajo una muestra de sangre para la determinación de hormona antimülleriana como parte del estudio básico de infertilidad. Tras la estimulación y punción ovárica, se correlacionó la hormona antimülleriana con el número de ovocitos obtenidos.

Resultados: el valor de 0,29 ng/ml predijo la baja respuesta con una especificidad del 99%. El valor que mejor se comportó a la hora de predecir la alta respuesta fue 4,38 ng/ml con una sensibilidad del 87% y una especificidad de 84%.

Conclusiones: la hormona antimülleriana nos ayuda a predecir la respuesta a la estimulación ovárica controlada en los ciclos de fecundación *in vitro*. Un valor de 0,29 ng/ml nos permite identificar la baja respuesta con un 99% de especificidad y un valor predictivo positivo del 86% en nuestra población. Nuestros puntos de corte son similares a los publicados en la literatura.

Palabras clave:

Hormona antimülleriana.
Estimulación ovárica.
Infertilidad.
Reserva ovárica.

Abstract

Objective: Evaluate the potential of antimüllerian hormone levels to predict low or high response, *in vitro* fertilization patients treated by our centre. Perform a literature review of the use of antimüllerian hormone testing in the Investigation of infertile patients.

Material and methods: We carried out a retrospective study of 392 women, who started treatment of *in vitro* fertilization between 2014 and 2015 in our reproductive unit. Each patient provided a blood sample as part of the basic infertility investigations; this was tested for levels of antimüllerian hormone. Following ovarian stimulation and harvest, the level of antimüllerian hormone was correlated with the number of oocytes extracted.

Results: A Value of 0.29 ng/ml predicts low response with a specificity of 99%. The antimüllerian hormone level, which best correlated with a high response, was greater than 4.38 ng/ml, with high sensitivity (87%) and specificity (84%).

Conclusions: Antimüllerian hormone levels help to predict response to controlled ovarian stimulation in cycles of *in vitro* fertilization. A Value of 0.29 ng/ml helps us to identify low likelihood of response, with a specificity of 99% and a positive predictive value of 86% in our population. Our cut-off points are similar to those reported in the literature.

Key words:

Antimüllerian hormone.
Controlled ovarian stimulation.
Infertile. Ovarian reserve.

Recibido: 27/10/2017
Aceptado: 31/10/2017

Valdera Simbrón C, Hernández Rodríguez C, Plaza Arranz J, Albi González M. Hormona antimülleriana como predictor de respuesta ovárica. Revisión de la literatura y validación del test en nuestra unidad de reproducción asistida. Prog Obstet Ginecol. 2017;60(6):549-554

Correspondencia:

Carlos Javier Valdera Simbrón.
Unidad de Reproducción Humana.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
Avenida de los Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid
e-mail: carlos.valdera@fdj.es

INTRODUCCIÓN

El concepto de reserva ovárica está en relación con el potencial reproductivo de una mujer en función del número y calidad de sus óvulos restantes aún por ovular (The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2015). Así, el estudio de la reserva ovárica antes del inicio de un proceso de fecundación *in vitro* (FIV) tiene como objetivos aconsejar a los pacientes acerca del riesgo/beneficio de la técnica, reducir el costo de los tratamientos, excluyendo a aquellas parejas con mal pronóstico (en el contexto de la sanidad pública) e individualizar los protocolos de estimulación ovárica.

La única manera fiable de determinar la reserva ovárica es mediante la histología. En este sentido Hansen y cols. investigaron la relación entre los marcadores clínicos de reserva ovárica y la verdadera reserva ovárica, determinada como el número de folículos primordiales presentes en ovarios de pacientes ooforectomizadas por patología ovárica benigna (Hansen y cols., 2011). El autor concluyó que el recuento de folículos antrales (RFA) y los niveles de hormona antimülleriana (AMH) fueron los únicos marcadores de reserva ovárica que mostraron una relación estadísticamente significativa con el número de folículos primordiales, incluso después de ajustar los resultados por edad.

Además, existen múltiples estudios prospectivos y retrospectivos que muestran una fuerte asociación entre los niveles de AMH y el RFA con el número de ovocitos recuperados tras la estimulación ovárica controlada (EOC) en el curso de un ciclo de FIV. En un metaanálisis en el que se comparó estos dos marcadores y que incluyó 13 estudios para AMH y 17 para RFA se encontró que la potencia de ambos a la hora de predecir el número de ovocitos recuperados era similar (Broer y cols., 2009). Posteriormente Nelson y cols. publicaron los resultados de dos estudios randomizados en los que la AMH fue el predictor más potente de respuesta ovárica frente al RFA, tanto en ciclos con agonistas como con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (Nelson y cols., 2015). A pesar de que el RFA es un marcador económico y fácil de medir, tiene la desventaja de presentar una gran variabilidad interobservadora, sobre todo entre ecografistas poco experimentados.

Un marcador que nos indique de forma más exacta la posibilidad de cancelación o de baja recuperación de ovocitos será de gran importancia en los tratamientos de reproducción ya que estos llevan implícito un alto coste tanto económico como psicológico para las parejas y el sistema.

El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento del test de AMH obtenido en nuestro laboratorio a la hora de predecir tanto la alta como la baja respuesta a la EOC en nuestra población. Se realizará una revisión bibliográfica práctica y comprensible sobre la aplicación clínica actual de la AMH en pacientes infértiles.

MÉTODOS

Se analizaron 2023 ciclos de FIV realizados entre el año 2014 y el 2015 en la unidad de reproducción asistida del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Las edades de las pacientes estuvieron comprendidas entre 19 y 46 años. El número final de pacientes incluidas en el estudio fue de 392. La medición de la AMH se realizó usando el kit de ensayo ELISA Ultra-Sensitive AMH/MIS de AnshLabs.

– Criterios de inclusión:

- Ciclos con registro de AMH en el mismo año de la EOC.
- Ciclos cancelados antes de la punción por baja respuesta.
- Punciones sin recuperación ovocitaria.

– Criterios de exclusión:

- Ciclos FIV no iniciados.
- Cancelaciones por motivos distintos a la baja respuesta.

Análisis:

Para la determinación de la baja respuesta las pacientes fueron agrupadas en dos categorías:

- Hiporespuesta: 3 o menos ovocitos.
- Normorespuesta o hiperrespuesta: más de 3 ovocitos.

La capacidad de la hormona AMH para discriminar o distinguir entre estos dos grupos se evaluó mediante la curva ROC.

RESULTADOS

El área bajo la curva ROC es una medida de la capacidad de discriminación de la hormona AMH. En nuestro caso, el área es aproximadamente 0,79, siendo la capacidad de discriminación buena (Fig. 1).

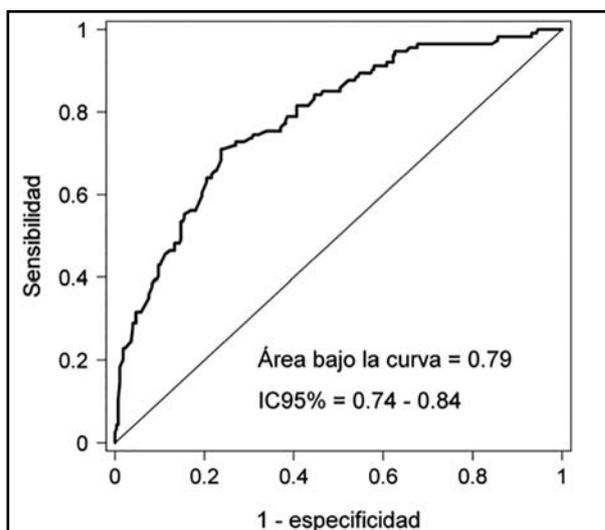


Figura 1. Curva ROC predictiva de la hormona antimülleriana para la baja respuesta ovárica.

El área bajo la curva se construyó con los valores de sensibilidad y especificidad que se obtuvieron para cada uno de los posibles puntos de corte. La hormona tomó valores entre 0,02 y 15, por lo tanto hay muchos posibles puntos de corte. El valor que maximiza simultáneamente la sensibilidad y la especificidad es 1,28. De acuerdo con este punto de corte si una paciente presenta un valor de la hormona igual o inferior a 1,28 será clasificada en el grupo de respuesta baja, mientras que si una paciente presenta un valor de la hormona superior a 1,28 será clasificada en el grupo de respuesta normal o alta. Al cruzar los valores de la hormona categorizados según este punto de corte con la respuesta se obtuvo una sensibilidad de 0,711 (71%) y una especificidad de 0,763 (76%).

En el siguiente gráfico (Fig. 2) podemos ver la sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte a la hora de predecir la baja respuesta.

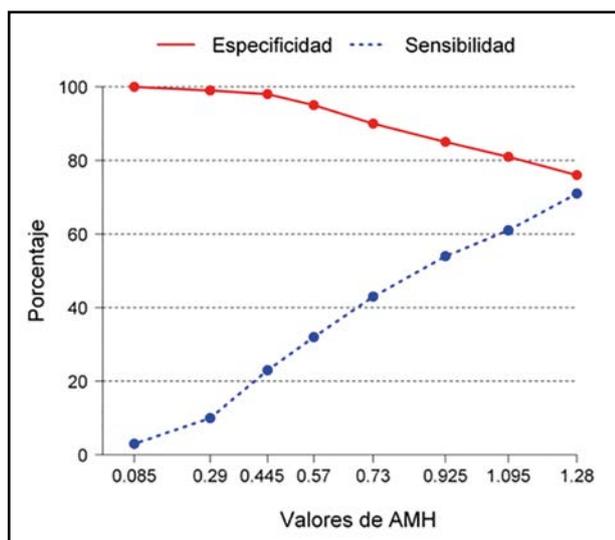


Figura 2. Sensibilidad y especificidad de la hormona para la baja respuesta.

Para la determinación de la alta respuesta las pacientes fueron agrupadas en dos categorías:

- Normorespuesta o hiporespuesta: menos de 16 ovocitos.
- Hiperrespuesta: más de 16 ovocitos.

Realizamos exactamente el mismo análisis que en el punto anterior. En este caso el área bajo la curva es 0,9 por lo que la capacidad para predecir una respuesta alta es muy buena (Fig. 3).

El punto de corte que se obtiene es 4,38. Al cruzar los valores de la hormona agrupados según este punto de corte con la respuesta ovárica se obtuvo una sensibilidad de 0,867 (87%) y una especificidad de 0,841 (84%).

Para la baja respuesta el valor que maximizó simultáneamente sensibilidad y especificidad fue 1,28 ng/ml con una

sensibilidad y especificidad del 71% y 76% respectivamente aunque el valor de 0,29 ng/ml predijo la baja respuesta con una especificidad del 99%.

El valor que mejor se comportó al predecir la alta respuesta fue 4,38 ng/ml con una sensibilidad del 87% y una especificidad de 84%.

En la siguiente tabla (Tabla I) podemos ver diferentes puntos de corte para predecir la baja respuesta así como sus respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

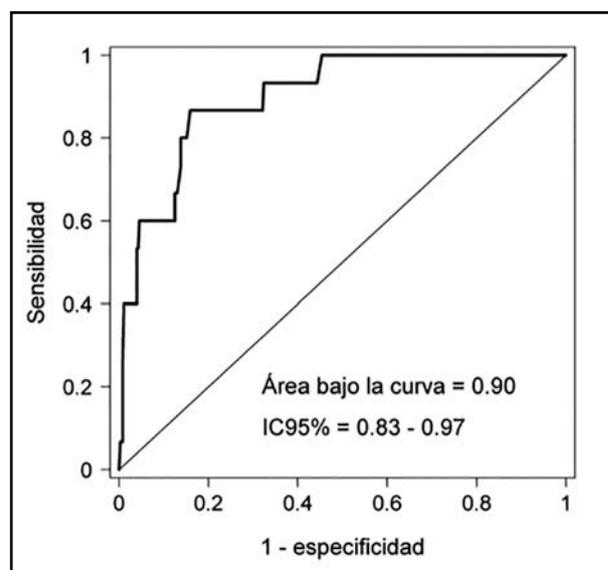


Figura 3. Curva ROC predictiva de la hormona antimülleriana para la alta respuesta ovárica.

Tabla I.
Diferentes puntos de corte para predecir la baja respuesta

Punto de Corte	Especificidad	Sensibilidad	VPP	VPN
1,28	76%	71%	55%	87%
1,095	80%	61%	56%	83%
0,925	85%	54%	60%	82%
0,730	90%	43%	64%	79%
0,570	95%	32%	73%	77%
0,445	98%	23%	84%	76%
0,290	99%	11%	86%	73%
0,085	100%	3%	100%	71%

DISCUSIÓN

La hormona antimülleriana es una glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). En el varón es expresada por las células de Sertoli y en la mujer es producida por las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales < de 8 mm.

Los niveles de AMH son prácticamente indetectables al nacimiento, aunque se produce un pico poco después de este que confirma la existencia de una "mini pubertad" en el recién nacido, tras la cual hay un aumento sostenido de los niveles de AMH hasta los 9 años de edad. Durante la pubertad (9-15 años) aparece una inflexión, incluso con un ligero descenso, seguida por una segunda fase de incremento en sangre de los niveles de AMH hasta alcanzar un pico máximo a la edad de 25 años. A partir de aquí se inicia un descenso constante hasta niveles indetectables a una edad promedio de 50-51 años, coincidiendo con la menopausia (Kelsey y cols., 2011). Por este motivo diversos autores han llegado a la conclusión de que la AMH puede ser considerada como un marcador indirecto de la reserva ovárica después de los 25 años. Antes de esta edad, en niñas y mujeres jóvenes, la relación entre la AMH y reserva ovárica es más compleja y, por lo tanto, recomiendan cautela a la hora de utilizar esta hormona como marcador de reserva ovárica (Broer y cols., 2014; Deailly y cols., 2014).

Además, la AMH basal se ha correlacionado fuerte y positivamente con el número de ovocitos recuperados en la FIV, incluso más que la edad, la hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol e inhibina B (La Marca., 2009). Por lo tanto, se ha descrito como "la mejor prueba actualmente disponible en términos de sensibilidad y especificidad", con un área bajo la curva de 0,78 (Broer y cols., 2013; Nelson y cols., 2015).

Por el contrario, no se ha demostrado que la AMH sérica sea un buen predictor de la calidad del ovocito ni de embarazo. El incremento en la tasa de recién nacido vivo relacionado con el incremento de AMH se explica por la buena correlación existente entre la AMH basal y el número de ovocitos recuperados (Nelson y cols., 2007; La Marca y cols., 2009; Arce y cols., 2013; Tal y cols., 2015).

Ciertos factores pueden alterar los valores de AMH sérica, unos con más evidencia que otros. Así, se ha descrito que las mujeres de raza negra e hispana presentan unos niveles de AMH 25% inferiores que las mujeres caucásicas (Seifer y cols., 2009). Otro factor a tener en cuenta es la supresión ovárica prolongada fisiológica (embarazo) o farmacológica que pueden reducir los valores de AMH al disminuir el número de folículos antrales (La Marca y cols., 2013). En las mujeres obesas sin diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) también podemos encontrar niveles más bajos de AMH, aunque no podríamos asegurar su relación con una disminución de la reserva

ovárica. Las fluctuaciones en el ciclo menstrual parecen ser de menor importancia, por lo tanto, permite la medición de AMH independientemente de la fase del ciclo menstrual, aunque se ha descrito una disminución de los niveles en sangre alrededor de la ovulación (-5 a + 2 días), y en la fase lútea (-7,99%) comparados con los obtenidos en fase folicular (Shiffner y cols., 2016). Estas condiciones han de ser tomadas en cuenta cuando se interpreten los valores de AMH en la práctica clínica.

La capacidad para predecir la baja respuesta es una cualidad de gran importancia, ya que permite identificar a aquellas pacientes con un peor pronóstico. Hay que tener en cuenta que especialmente los falsos positivos podrían acarrear consecuencias negativas en la vida de aquellas parejas en las que debido a un resultado incorrecto de estas pruebas se les desaconsejara entrar en un programa de FIV. Además ha sido ampliamente demostrado que muchas bajas respondedoras han logrado embarazos y niños vivos. Esto se da particularmente en mujeres jóvenes que tienen un pronóstico diferente que aquellas bajas respondedoras añosas (Lashen et al., 1999; Ulug et al., 2003). Es por esto que para predecir la baja respuesta es conveniente usar predictores con una alta especificidad.

Se ha descrito una sensibilidad y especificidad para la AMH de entre el 44-97% y 41-100% respectivamente a la hora de predecir la baja respuesta. Es importante aclarar que el rendimiento de cualquier test es estrictamente dependiente de la prevalencia de la enfermedad que queremos identificar (en este caso la baja respuesta). En este sentido, los diferentes estudios analizados han hallado diferentes puntos de corte, que van a estar influenciados por la definición de baja respuesta utilizada, así como por el tipo de kit utilizado para medir la AMH. Hasta el 2011 se utilizaron diferentes definiciones de baja respuesta; tras la publicación de los criterios de Bologna (Ferraretti y cols., 2011) parece haber cierto acuerdo en la comunidad internacional a la hora de definir a este subgrupo de pacientes.

En el presente estudio se tuvo cuenta estos criterios y se definió como baja respuesta una recuperación ≤ 3 ovocitos (se incluyó en este grupo los ciclos cancelados por baja respuesta). El valor de 1,28 ng/ml fue el valor que maximizó simultáneamente la sensibilidad (71%) y la especificidad (76%) pero con un bajo VPP (55%). Si bien es un valor útil a la hora de ajustar la dosis de gonadotropinas antes del inicio de la EOC, no es un valor adecuado para predecir la baja respuesta o cancelación del ciclo. El valor que más se ajusta a este propósito y que podría ser utilizado a la hora de aconsejar o desaconsejar la técnica es el de 0,29 ng/ml ya que presenta una especificidad del 99% con un VPP del 86% en nuestra población; pero hay que tener en cuenta que su baja sensibilidad (11%) nos llevaría a aconsejar la técnica a más mujeres que presentarán una mala respuesta a la EOC.

A la hora de predecir la alta respuesta, la AMH presenta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 71%

cuando el valor es superior a 3,3 ng/ml (Pelín y cols., 2011). Otros estudios han llegado a resultados similares corroborando el poder de la AMH para identificar a aquellas pacientes con riesgo elevado de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (Nardo y cols., 2008; Lee y cols., 2008). Arce y cols. han descrito que la prevalencia de mujeres con riesgo de desarrollar una alta respuesta fue tres veces mayor en aquellas con un valor de AMH > 5,2 ng/ml (Arce y cols., 2014). En línea con estos hallazgos, el punto de corte obtenido en nuestro estudio que identifica a aquellas pacientes con un elevado riesgo de desarrollar un SHO fue de 4,38 ng/ml, con una sensibilidad de 87% y una especificidad de 84%.

Un factor a tener en cuenta con los sistemas manuales de AMH es la elevada variabilidad de los resultados obtenidos en función del kit utilizado, diferencias en el manejo de las muestras de sangre, preparación preanalítica, almacenamiento de las muestras, congelación de las muestras y problemas ocasionales en el uso de analizadores semiautomáticos (Schiffner y cols., 2016). Estos problemas técnicos parecen haberse superado con la aparición de nuevos sistemas completamente automatizados como el Access de Beckman Coulter (BC) y el Elecsys de Roche, recientemente comercializados.

En el trabajo que se expone, los valores de AMH fueron obtenidos con el kit ELISA Ultra-Sensitive AMH/MIS de AnshLabs. Recientemente hemos incorporado en nuestra unidad el Elecsys de Roche, un sistema de inmunoensayo completamente automatizado que presenta ventajas con respecto al sistema manual como una mayor precisión (inclusive en mujeres con muy bajo RFA y con niveles de AMH < 3 pmol/l) (Hyldgaard y cols., 2015; Tradós y cols., 2016), un acceso rápido a los resultados (18 minutos en el caso del Elecsys; Roche) (Van Helden y cols., 2015) y una menor variabilidad interlaboratorio. Aunque su validación en nuestra unidad está aún en proceso, algunos estudios al respecto ya han sido publicados.

Así, Schiffner y cols. comparan la relación entre la AMH y el RFA a lo largo del ciclo menstrual usando el sistema automatizado Access de BC con los valores obtenidos con el sistema manual GEN II. Encuentran que los valores de AMH varían a lo largo del ciclo, independientemente del sistema utilizado, y que el número de folículos antrales se puede predecir de manera consistente a partir de los valores preovulatorios de AMH obtenidos con cualquiera de los dos sistemas (Schiffner y cols., 2016). Nelson y cols. comparan los resultados obtenidos con los 2 sistemas automatizados existentes en el mercado, con 2 sistemas manuales (el GEN II de BC y el AMH/MIS ELISA de Ansh Labs) concluyendo que los 4 kits evaluados pueden ser utilizados en la práctica clínica para predecir la respuesta ovárica, aunque el sistema automatizado Elecsys de Roche presenta una mayor precisión (Nelson y cols., 2015). Un hallazgo importante en ambos estudios es que los valores obtenidos con los sistemas automatizados fueron en

promedio 19-22% inferiores a los obtenidos con los sistemas manuales; en la misma línea, otros estudios describen una disminución de entre el 12% y el 32% de los valores obtenidos con el Elecsys con respecto al GEN II (Hyldgaard y cols., 2015; Van Helden y cols., 2015).

En resumen, basándonos en la literatura actual existente podemos decir que la AMH es buen marcador de reserva ovárica y que además predice de manera fiable la respuesta a la estimulación ovárica controlada. Además, cada vez hay más evidencia de que una individualizada estimulación ovárica controlada en relación con los niveles de AMH mejoran de forma significativa los resultados clínicos obtenidos, reduciendo la incidencia de complicaciones asociadas y mayor ajuste de los costes del tratamiento en reproducción asistida (Yates y cols., 2011; Nelson y cols., 2009).

CONCLUSIÓN

La hormona antimülleriana nos ayuda a predecir la respuesta a la estimulación en nuestras pacientes y nos acerca a la personalización e individualización de los tratamientos de estimulación ovárica controlada. Los puntos de corte obtenidos son similares a los publicados en la literatura. Un valor de 0,29 ng/ml nos permite identificar la baja respuesta con un 99% de especificidad y un VPP del 86% en nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a la doctora Jade Jagiello de Cardiff University, rotante externa en nuestro servicio por su traducción.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: Prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013;99(6):1644-53. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.048.
2. Arce JC, Klein BM, La Marca A. The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(6):444-50. DOI: 10.3109/09513590.2014.892066.
3. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: Comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* [Internet] 2009;91(3):705-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.013>.
4. Broer SL, Dólleman M, Van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ; IPD-EXPORT Study Group. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: An individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(2):420-9.e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.024.
5. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):688-701.

6. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618. Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol* 2015;125:268-73.
7. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85.
8. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-24. DOI: 10.1093/humrep/der092.
9. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* [Internet] 2011;95(1):170-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.006>.
10. Hyldgaard J, Bor P, Ingerslev HJ, Tørring N. Comparison of two different methods for measuring anti-müllerian hormone in a clinical series. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;22(13):107. DOI: 10.1186/s12958-015-0101-5.
11. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011;6(7):e22024. DOI: 10.1371/journal.pone.0022024.
12. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;92(5):1586-93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.127.
13. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007;22(9):2414-21.
14. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009;24(4):867-75. DOI: 10.1093/humrep/den480.
15. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103(4):923-930.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.114.
16. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artesio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* [Internet] 2009;16(2):113-30.
17. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol* 2013;2013:959487. DOI: 10.1155/2013/959487.
18. Lashen H, Ledger W, López-Bernal A, Barlow D. Poor responders to ovulation induction: Is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod* 1999;14(4):964-9.
19. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;23(1):160-7.
20. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ARTcycles. *J Assist Reprod Genet* 2011;28(12):1197-203. DOI: 10.1007/s10815-011-9627-4.
21. Schiffler J, Roos J, Broomhead D, Helden JV, Godehardt E, Fehr D, Freundl G, Johnson S, Gnoth C. Relationship between anti-Müllerian hormone and antral follicle count across the menstrual cycle using the Beckman Coulter Access assay in comparison with Gen II manual assay. *Clin Chem Lab Med* 2017;27;55(7):1025-33. DOI: 10.1515/cclm-2016-0609.
22. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, Cohen MH, Karim R, Young MA, Minkoff H, Greenblatt RM. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril* 2009;92(5):1674-8.
23. Tadros T, Tarasconi B, Nassar J, Benhaim JL, Taieb J, Fanchin R. New automated antimüllerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count. *Fertil Steril* 2016;106(7):1800-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.045.
24. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;103(1):119-30.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.041.
25. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: A retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online* 2003;6(4):439-43.
26. Van Helden J, Weiskirchen R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Hum Reprod* 2015;30(8):1918-26. DOI: 10.1093/humrep/dev127.
27. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, Nardo LG. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod* 2011;26(9):2353-62. DOI: 10.1093/humrep/der182.