

Hormona antimülleriana: nueva herramienta para la evaluación de la fertilidad

Dulce María González-Romero,* Víctor Manuel Noffal-Nuño*

RESUMEN

La hormona antimülleriana es una glicoproteína producida en las células de la granulosa de folículos en crecimiento que se utiliza como marcador sérico para evaluar la reserva ovárica, debido a que su concentración se ha correlacionado con el número de folículos disponibles; ha mostrado ser un buen marcador endocrino, provee información más confiable que la proporcionada por las mediciones de la hormona folículo estimulante, estradiol e inhibina B, utilizadas como parte de la evaluación inicial en las mujeres que serán expuestas a fertilizaciones *in vitro*. Otra característica que le confiere ser un buen marcador es la presencia de pocas variaciones en su concentración durante las diferentes etapas del ciclo menstrual, lo que permite su valoración en cualquier momento y facilita la interpretación de los resultados para una mejor evaluación de la fertilidad. Es fundamental que el laboratorio que realice esta prueba obtenga la información clínica relacionada con el diagnóstico y tratamiento recibido por la paciente, con el fin de proporcionar junto con el resultado, el intervalo de referencia aplicable al caso, para proveer al clínico la información que requiere y así se pueda promover una buena interacción entre ambos, en beneficio de la paciente evaluada.

Palabras clave. Fertilidad. Reserva ovárica. Fertilización *in vitro*.

ABSTRACT

Anti-Müllerian hormone is a glycoprotein produced by the granulosa cells of developing ovarian follicles which is used as a serum marker to assess the ovarian reserve, since its concentration has been correlated with the number of available follicles, as well as has been shown to be a good endocrine marker, providing more reliable information than the one provided by follicle stimulating hormone, estradiol and inhibin B measurements, that are used as part of the initial evaluation of women who will be exposed to *in vitro* fertilization procedures. Another feature that makes it to be a good marker, is that shows few variations in its concentration during the different stages of the menstrual cycle, which allows its assessment at any time, thus making easier the results interpretation for a better fertility evaluation. It is critical that the laboratory which performs this test, get clinical information related to the diagnosis and treatment received by the patient, in order to provide an appropriate reference range together with the result report, to offer the precise information that the clinician requires and then to promote a good laboratory-physician interaction for the benefit of the evaluated patient.

Key words. Fertility. Ovarian reserve. *In vitro* fertilization.

INTRODUCCIÓN

Cambios en el estilo de vida, nivel educativo y mayor participación en diferentes roles sociales y laborales, han llevado a que las mujeres mexicanas pospongan su maternidad.¹ Esta tendencia se ha reflejado en un aumento de la incidencia de tasas de infertilidad y una mayor demanda de terapia para reproducción asistida.²

Es bien sabido que al aumentar la edad hay un declive en la función reproductora femenina debido a la reducción en la reserva folicular ovárica y a la calidad de los ovocitos, por lo que la evaluación de la suficiencia ovárica tiene un especial significado.

Actualmente se usan como indicadores séricos de reserva ovárica la hormona folículo-estimulante (FSH), el estradiol y la inhibina B. Sin embargo, el valor predictivo de estos marcadores aún es motivo de contro-

*Laboratorio de Patología Clínica, Fundación Clínica Médica Sur

Correspondencia:

Dra. Dulce María González-Romero

Residente de Patología Clínica, Laboratorio de Patología Clínica, Fundación Clínica Médica Sur

Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, Deleg. Tlalpan, México, D.F.

Tel.: 5424-6805. Correo electrónico: dulmagoro@hotmail.com

versia, además de que la toma de muestra requiere días específicos durante el ciclo para que sea útil en la valoración del estado funcional de la mujer (generalmente en el día 3). En este sentido, la determinación sérica de la hormona antimülleriana (AMH) se ha propuesto recientemente como un marcador endocrino eficaz de reserva ovárica.

La AMH es una glicoproteína producida en las células de la granulosa que rodean a los folículos antrales, preantrales y a los folículos pequeños, declinando su producción en los folículos dominantes. Su principal función fisiológica en el ovario es la inhibición del reclutamiento de folículos primordiales, además de reducir la sensibilidad de la FSH de los folículos en crecimiento. Con base en ello, su cuantificación representa un avance de gran valor clínico, puesto que su nivel en sangre se ha correlacionado con el número de folículos disponibles y se ha observado que es superior a la FSH y a la inhibina B. Por ello se han propuesto diferentes aplicaciones:

- Evaluación de la reserva ovárica.
- Predicción de respuesta a la estimulación hormonal.
- Diagnóstico de insuficiencia ovárica temprana, cualquiera que sea su etiología.

En virtud de que la AMH muestra pocas variaciones en sus concentraciones durante las diferentes etapas del ciclo, dicha estabilidad permite su valoración en cualquier momento, facilitando la interpretación de los resultados para una mejor evaluación de la fertilidad.

FISIOLOGÍA

La AMH, también conocida como sustancia inhibitoria mülleriana (MIS) o factor inhibidor mülleriano (MIF),^{1,3,4} es una glicoproteína dimérica perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), con un peso molecular de 140kDa.¹⁻³

Las células de Leydig y de Sertoli (células somáticas testiculares) producen tres hormonas que son esenciales para la diferenciación del individuo masculino:

- **Testosterona.** Producida por las células de Leydig, la cual interviene en la diferenciación del conducto de Wolff, que conduce al desarrollo del epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales.
- **Factor similar a la insulina-3 (IGF-3).** También producido por las células de Leydig, esencial para la primera fase del descenso testicular.

- **AMH.** Producida por las células de Sertoli, cuya función es la regresión del conducto de Müller, que en la mujer se diferencia en las trompas de Falopio, útero y tercio superior de la vagina. En ausencia de la AMH, el conducto de Müller persiste, y se desarrollarán los órganos antes mencionados, a pesar de que el feto posea el genotipo XY.^{2,3}

AMH COMO MARCADOR DE RESERVA OVÁRICA

En las mujeres, la AMH se expresa en células de la granulosa que rodean a los folículos antrales, preantrales y a los folículos pequeños, siendo éste su principal sitio de producción desde el nacimiento hasta la menopausia.³

La expresión de AMH continúa en los folículos en crecimiento y desaparece cuando éstos alcanzan un tamaño en el que pueden ser seleccionados por la FSH. En los folículos atrésicos y en las células de la teca no se observa expresión de AMH.⁴

La AMH se expresa en los folículos que ya fueron reclutados, pero que aún no han sido seleccionados para ser dominantes. Esto indica que la AMH jugaría un rol importante tanto en la regulación del número de folículos en crecimiento (inhibiendo el reclutamiento), así como en su selección para ser liberados en la ovulación (reduciendo la sensibilidad a la FSH). Si no existiera en la mujer habría un aumento del número de folículos en crecimiento, lo que agotaría prematuramente la reserva folicular.^{2,4,5}

Los mecanismos que regulan la expresión de AMH en el ovario siguen siendo desconocidos, pero la expresión del receptor de AMH en células de la granulosa, sugiere que puede jugar un papel en la fisiología ovárica. Como marcador de la reserva ovárica, se ha visto que la AMH puede ser útil para estimar la vida reproductiva de mujeres sanas,⁶ así como para predecir la respuesta ovárica ante la estimulación hormonal para la fertilización *in vitro* (FIV). Además, existen estudios que sustentan su utilidad diagnóstica y de tratamiento de patologías ováricas, incluyendo el síndrome de ovario poliquístico, tumores de células de la granulosa y la falla ovárica precoz. Se ha observado que la AMH se comporta como un marcador sérico independiente del sistema de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, mostrando mínimas variaciones en las diferentes etapas del ciclo menstrual; esto se explica por el continuo crecimiento de folículos pequeños que expresan AMH. Por lo tanto, al no encontrarse bajo el control gonadotrópico, se considera un buen marcador para evaluar la actividad ovárica, además de

que una sola determinación puede ser suficiente para la valoración de la misma.⁷

AMH E INFERTILIDAD

La FIV es hoy en día el tratamiento con mayor refinamiento tecnológico que puede ofrecerse a parejas con dificultades para concebir. Una óptima evaluación de la mujer y el conocimiento de su capacidad de respuesta ovárica son esenciales para realizar un correcto tratamiento y ofrecerle un pronóstico preciso. La identificación de pacientes con baja o alta respuesta antes de un tratamiento de fertilización con estimulación controlada puede disminuir tanto la tasa de fracaso como el síndrome de hiperestimulación ovárica.^{5,6,8,9}

La edad materna, la FSH basal, la inhibina B, el número de folículos antrales y el volumen ovárico, han sido utilizados como predictivos de la respuesta ovárica; sin embargo, ninguno de éstos es realmente confiable.

Recientemente ha ganado popularidad la AMH como marcador de respuesta ovárica en tratamientos de FIV. Varios trabajos destacan tanto su valor predictivo de respuesta ovárica, como su relación con la calidad de los ovocitos,¹⁰ factor de suma importancia para lograr la fertilización.

Conociendo cómo se expresa la AMH en el ovario, se puede deducir entonces que sus concentraciones séricas reflejan la cantidad de folículos en crecimiento y, por lo tanto, saber si será útil la estimulación exógena con FSH. Aunado a esto, la AMH permite a los médicos optimizar los diferentes protocolos de estimulación, y conocer la dosis inicial ideal de FSH en dichos tratamientos, ya que mujeres con niveles bajos de AMH requerirán dosis más altas en comparación con aquéllas que tengan niveles más elevados.

La AMH, como un parámetro predictivo de respuesta deficiente, ha mostrado una especificidad > 85%, lo que la hace un buen indicador, al minimizar la presencia de falsos positivos.^{1,2}

Dentro de la evaluación inicial a las mujeres que serán sometidas a tratamiento de estimulación ovárica, se pueden tomar en cuenta los distintos valores de referencia de acuerdo con el grupo de edad al que pertenezcan (Tabla 1). En general, se ha observado que antes de los 35 años de edad se espera que los niveles disminuyan 0.2 ng/mL por año; posteriormente, a partir de los 36 años y hasta la menopausia, los niveles disminuyen 0.1 ng/mL.⁵ Sin embargo, se ha propuesto como punto de corte para predecir baja respuesta ovárica un valor de 0.5 ng/mL,¹¹ independientemente del grupo de edad al que pertenezca la mujer evaluada, ya que se ha obser-

vado que pacientes que presentan niveles por debajo de este punto no sólo poseen una menor cantidad de ovocitos disponibles para ser fertilizados, sino que también podrían tener una menor calidad ovocitaria, lo cual se vería reflejado en menores tasas de fertilización a pesar de una buena calidad espermática.

Por lo tanto, la AMH demuestra ser un marcador superior a la FSH basal tanto predictivo de la cantidad de ovocitos recuperados, como en términos de calidad en tratamientos de FIV.

La predicción de pobre respuesta al tratamiento es útil también en la orientación a las parejas, junto con otros factores como la edad, con respecto a los resultados esperados tras la estimulación ovárica, evitando así la angustia y la decepción. Sin embargo, a pesar de las implicaciones que conlleva esta situación, es difícil negar el tratamiento a estas parejas, además de que se ha observado que algunas mujeres con niveles de AMH bajos, donde se esperaría fracaso de la FIV, han tenido éxito; al parecer es necesario que se realicen más estudios al respecto para utilizar la AMH como único marcador que pueda elegir a las mujeres que serán sometidas a FIV.^{1,12-14}

Entre 15 y 20% de las mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada para FIV desarrollan síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), de las cuales 1-3% requieren hospitalización,¹⁴ dado que puede dar lugar a complicaciones graves como la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, derrame pleural e insuficiencia renal.

El SHO puede predecirse por factores como antecedente de síndrome de ovario poliquístico (hasta 20% puede desarrollarlo), un índice de masa corporal bajo y edad joven.¹⁵⁻¹⁶

Varios estudios han relacionado los niveles de AMH con el SHO, encontrando como valores de corte que pueden predecir dicha condición entre 3.5 y 5.0 ng/mL.^{2,17} La AMH es un predictor de SHO independiente de la edad y el índice de masa corporal. Su aplicación práctica es en la modificación del protocolo de estimulación en las mujeres con un alto potencial para desarrollar SHO,

Tabla 1. Intervalos de referencia por grupo de edad.

Grupo de edad (años)	Niveles de AMH (ng/mL)
24-26	3.4-3.2
27-31	2.9-2.3
32-35	1.8-1.3
36-40	1.2-0.7
41-45	0.6-0.3
46-50	0.2-0.0

con la posibilidad de prevenirla y lograr un resultado óptimo.

CONCLUSIONES

La posibilidad de evaluar la reserva ovárica constituye un punto crítico en el estudio del estado endocrino y reproductivo de la mujer. Por ello, es importante la disponibilidad de medios de diagnóstico que precisen el nivel de suficiencia ovárica. La relativa estabilidad de la concentración de AMH sérica, independiente de la hora de toma de muestra y fase del ciclo, permite su valoración en cualquier momento y ello facilita la interpretación de los resultados para una mejor evaluación de la fertilidad. Es fundamental que en conjunto se obtenga la información clínica relacionada con el diagnóstico y tratamiento recibido por la paciente, con el fin de proporcionar dentro del informe del resultado el intervalo de referencia aplicable al caso, para proveer al clínico la información que requiere y así promover una buena interacción y el beneficio de la paciente evaluada.

ABREVIATURAS

- **AMH:** hormona antimülleriana.
- **FIV:** fertilización *in vitro*.
- **FSH:** hormona foliculo-estimulante.
- **IGF-3:** factor similar a la insulina-3.
- **MIF:** factor inhibidor mülleriano.
- **MIS:** sustancia inhibitoria mülleriana.
- **SHO:** síndrome de hiperestimulación ovárica.
- **TGF- β :** factor de crecimiento transformante β .

REFERENCIAS

1. Grynnerup A, Lindhard A, Sorensen S. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility – an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1252-60.
2. Bhide P, Shah A, Gudi A, Homburg R. The role of anti-müllerian hormone as a predictor of ovarian function. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2012; 14: 161-6.
3. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol* 2006; 64: 603-10.
4. Yeup-Lee J, Chul-Jee B, Ryeol-Lee J, Hyon-Kim C, Park T, Ra-Yeon B, Yeon-Seo S, et al. Age-related distributions of anti-Müllerian hormone level and anti-Müllerian hormone models. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 970-5.
5. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; 95: 747-50.
6. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, van Rooij IA, de Vet A, Themmen AP, Laven JS, et al. Anti-müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2532-9.
7. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod* 2010; 16: 113-30.
8. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 2009; 24: 2264-75.
9. Godoy HS, Ulloa A, Falcón JC, Marsai EE, Rivas R, Cedillo L. Hormona antimülleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización *in vitro*. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80(1): 1-7.
10. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level on anti-müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 2002-6.
11. Unger S, Beraja H. Hormona antimülleriana. Reserva ovárica y reserva testicular. *Reproducción* 2010; 25: 137-53.
12. Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Choi JM, Park SJ, Thornton MH, Guarnaccia MM, et al. The association between anti-Müllerian hormone and IVF pregnancy outcomes is influenced by age. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 757-61.
13. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 611-5.
14. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009; 24: 867-75.
15. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: S188-S193.
16. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyper stimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 611-6.
17. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS. Serum anti-Müllerian hormone and oestradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 160-7.