



Revisión

Papel de la hormona *antimülleriana* en la reproducción

The role of anti-mullerian hormone in reproduction

Iratxe López Pelayo¹, Sara Arjona Hernández², Javier María Gutiérrez Romero¹,
Clara Laffitte Redondo³

¹Unidad de Gestión Clínica, Laboratorios y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España. ²Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, España. ³Hôpital Bicêtre (AP-HP). París, Francia

Recibido: 04/09/2024
Aceptado: 07/10/2024

Correspondencia: Iratxe López Pelayo. Unidad de Gestión Clínica, Laboratorios y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz
e-mail: iratxelp@yahoo.es

Palabras clave:

Hormona *antimülleriana*. Reproducción.
Revisión.

RESUMEN

La hormona *antimülleriana* (AMH) es una prueba de gran utilidad, pero hay que saber interpretarla. Cada vez se solicita más y están estudiándose diferentes aplicaciones a esta determinación, pero la principal es como marcador de reserva ovárica cuando la paciente va a someterse a un tratamiento de reproducción humana asistida. Repasaremos las funciones fisiológicas de la AMH, puesto que si no entendemos esta parte no vamos a poder comprender las distintas utilidades. Luego veremos aspectos preanalíticos y analíticos que pueden afectar a su resultado. Estudiaremos también cómo se comporta la AMH en diversas situaciones clínicas: ciclo menstrual, estimulación ovárica controlada, síndrome de ovario poliquístico o en la endometriosis y, finalmente, veremos sus potenciales aplicaciones.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00231

López Pelayo I, Arjona Hernández S, Gutiérrez Romero JM, Laffitte Redondo C. Papel de la hormona *antimülleriana* en la reproducción. Rev Med Lab 2024;5(2):54-63

Keywords:

Anti-müllerian hormone. Reproduction.
Review.

ABSTRACT

Anti-müllerian hormone (AMH) is a very useful test, but you have to know how to interpret it. More and more requests are made and different applications of this determination have been studied, but the main one is as a marker of ovarian reserve when the patient is going to undergo assisted human reproduction treatment. We will review the physiological functions of the AMH because if we don't understand this part we will not be able to recognize the different uses. Then, we will see preanalytical and analytical aspects that can affect its result. We will also study how AMH behaves in various clinical situations: menstrual cycle, controlled ovarian stimulation, polycystic ovary syndrome or endometriosis and finally, we will see its potential applications.

INTRODUCCIÓN

La hormona *antimülleriana* (AMH), también conocida como proteína inhibidora de Müller, es un factor de crecimiento peptídico, miembro de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Esta hormona, cuya producción tiene lugar en las células de Sertoli de los testículos fetales, presenta una función reguladora en la diferenciación del sexo masculino al inducir la regresión de los conductos de Müller, que en el sexo femenino se diferencian en los oviductos, en el útero y en la parte superior de la vagina.

En la mujer, la expresión de AMH está restringida a nivel de un único tipo celular: las células de la granulosa de los folículos ováricos, sobre todo de los preantrales y antrales tempranos. Comienza a producirse a partir de la semana 36 de gestación, tiene un pico después de la pubertad, coincidiendo con la activación del eje gonadal, y va declinando con la edad hasta la menopausia, por lo que su medición se considera predictiva en la determinación de la reserva ovárica.

Durante *décadas el significado clínico de la AMH ha estado limitado a su papel crítico en el desarrollo sexual fetal. Sin embargo, en la actualidad se conoce bien el papel de esta hormona en fases reguladoras del proceso de foliculogénesis: reclutamiento inicial de folículos y selección cíclica de dominancia folicular* (1).

La AMH tiene un efecto inhibitorio sobre el reclutamiento folicular temprano que impide la entrada de folículos primordiales en el grupo de folículos en crecimiento y, por lo tanto, evita el agotamiento prematuro de folículos/ovocitos. De hecho, en modelos animales desprovistos del gen codificante de la hormona la ausencia de AMH provoca un reclutamiento más rápido de folículos primordiales, lo que da como resultado el agotamiento de la reserva de folículos primarios a una edad más temprana (2).

La AMH también ejerce un efecto inhibitorio sobre el reclutamiento folicular cíclico al reducir la sensibilidad del folículo dominante a la hormona foliculoestimulante (FSH). Además, reduce el número de receptores de hormona luteinizante (LH) en las células de la granulosa, un proceso inducido por la FSH. El efecto inhibitorio de la AMH sobre la sensibilidad de los folículos a la FSH y su implicación en el proceso de reclutamiento folicular viene determinado por su patrón de expresión folicular, ya que las concentraciones de la hormona se reducen gradualmente a medida que aumenta el diámetro de los folículos. De esta forma, la expresión de AMH es mayor en folículos preantrales y antrales tempranos (≤ 4 mm), la expresión desaparece en folículos de tamaño creciente y casi es indetectable en folículos preovulatorios mayores de 8 mm (que son los folículos que experimentan reclutamiento cíclico).

Del mismo modo, se produce un rápido descenso en la expresión de AMH cuando los folículos alcanzan cierto grado de diferenciación en el que son seleccionados para dominancia, momento que se caracteriza por la transición de un estado productor de bajos niveles de estrógenos a uno de rápido aumento en su producción. Esto se debe a que la AMH participa en la regulación de la esteroidogénesis ovárica mediante la inhibición de la expresión de la aromatasa (CYP19A1) inducida por FSH, lo que produce la disminución de las concentraciones de estrógenos intrafoliculares hasta el momento de la selección folicular. En este punto tiene lugar un aumento de estrógenos en los folículos antrales grandes debido a la activación de la aromatasa mediada por FSH. La activación de esta enzima induce la producción de estrógenos que, al unirse al receptor de estrógeno β , inhiben la expresión de la AMH al interactuar con la región promotora de la hormona. Se piensa que cada folículo presenta su propio umbral de concentración de FSH, que debe ser superado para permitir la selección del folículo dominante (Fig. 1).

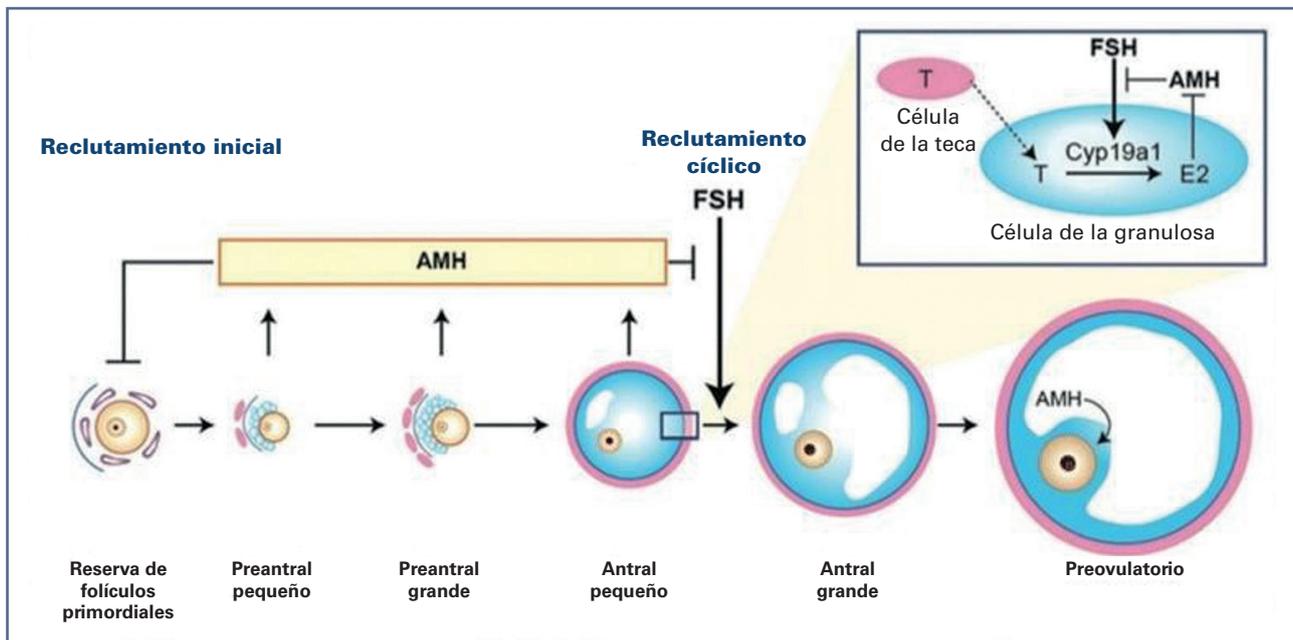


Figura 1 – Acciones de la AMH en el ovario (2).

ASPECTOS PREANALÍTICOS

La medición de AMH no requiere condiciones preanalíticas especiales. Se recomienda seguir las propias del laboratorio que realice la prueba. La muestra para su determinación debe ser preferiblemente suero, aunque también puede medirse en plasma-heparina de litio (3).

Si bien la medición de AMH se percibe como confiable, existen ciertas condiciones relativas a la paciente que pueden alterar los niveles de la hormona:

La raza

El origen étnico se ha asociado con variaciones sustanciales en los niveles de AMH. Numerosos estudios han reportado niveles más altos de esta hormona en mujeres caucásicas en comparación con mujeres de color e hispanas, considerando factores adicionales como la edad, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo o el estado serológico frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La AMH puede ser hasta un 25,2 % menor en mujeres de color frente a las caucásicas. En mujeres hispanas, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas, se han descrito niveles de AMH hasta un 24,6 % más bajos que en mujeres caucásicas. Respecto a las mujeres asiáticas, se observan dos tendencias distintas: en comparación con las mujeres caucásicas, las mujeres chinas presen-

tan niveles más altos de AMH hasta los 25 años y, a partir de esta edad, los niveles de AMH tienden a ser menores que en las mujeres caucásicas; sin embargo, esta diferencia no parece presentar significación estadística en el análisis multivariante (4).

Tabaco

Son numerosos los autores que afirman que el tabaco afecta a la reserva y al envejecimiento ováricos. Se ha demostrado que la cotinina, un metabolito principal de la nicotina, se acumula en el núcleo y en el citoplasma de las células de la granulosa, induciendo su apoptosis, lo que proporcionaría una posible explicación a los niveles reducidos de AMH observados en mujeres fumadoras. De este modo, el tabaquismo induciría una disminución más rápida de los niveles de AMH y, por tanto, una menopausia a una edad más temprana. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de AMH entre mujeres fumadoras, exfumadoras y no fumadoras, por lo que, al menos en la actualidad, la relación entre el tabaquismo y marcadores de reserva ovárica como la AMH no es concluyente (5).

Otras causas

Existen situaciones en las que la AMH está falsamente disminuida, como en el hipogonadismo hipogona-

dotropo o el tratamiento con anticonceptivos orales (ACO). En el caso de los ACO, se ha visto que los niveles pueden disminuir desde un 14 % hasta un 55 %, dependiendo del tipo y del tiempo de tratamiento. Otra situación clínica en la que la AMH está disminuida es la obesidad. En este caso el mecanismo se desconoce, pero sí se sabe que no se produce una disminución de la actividad ovárica.

Se ha descrito también que en ciertas alteraciones metabólicas o inflamatorias se modifican los niveles de AMH, aumentándolos o disminuyéndolos.

AMH EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS

Ciclo menstrual

La mayoría de estudios disponibles en la literatura científica sostienen que los niveles de AMH son relativamente estables a través de las fases del ciclo menstrual. Sin embargo, algunos autores defienden la existencia de fluctuaciones sustanciales a lo largo del ciclo: reportan la existencia de niveles séricos más altos durante la fase folicular que durante la fase lútea en mujeres con reserva ovárica normal, alta o baja, por lo que establecen en la fase folicular el momento óptimo para medir los niveles de AMH. Inicialmente, las variaciones de AMH observadas durante el ciclo se consideraron como variabilidad analítica. Sin embargo, existen variaciones biológicas intra- e interciclo que no pueden explicarse únicamente por el análisis (6). Actualmente, se ha descrito que el promedio total de la variabilidad de la AMH intraindividual en el ciclo ovárico es del 20 % y que la variación biológica es al menos el doble de la variación analítica (7). Otros autores sostienen que las oscilaciones en la concentración de AMH a lo largo del ciclo menstrual varían en función de la edad ovárica relativa, que revelaría la existencia de dos patrones de AMH: el patrón de "ovario más joven", con una AMH media más alta y un pico de AMH durante la fase folicular del ciclo, y un patrón de "ovario envejecido", con una AMH media baja, ciclos menstruales más cortos y variación mínima en los niveles de AMH durante el ciclo menstrual, que sugiere una reserva ovárica disminuida. Aun así, a pesar de estos datos, la AMH no se considera ciclo dependiente y puede medirse en cualquier fase del ciclo.

Ciclos de estimulación ovárica

En mujeres sometidas a estimulación ovárica para ciclos de fecundación *in vitro* (FIV) los niveles séricos de AMH disminuyen gradualmente durante la fase folicular. Esta dinámica se ha demostrado tanto en mujeres

normorrespondedoras como en pacientes con baja o alta respuesta. Estos hallazgos son similares cuando se usa FSH recombinante o gonadotropina menopaúsica humana altamente purificada (HP-HMG) en los protocolos con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir la ovulación, los niveles de AMH continúan disminuyendo hasta la mitad de la fase lútea y el punto más bajo parece darse 4 días después de la administración de hCG. Posteriormente, la AMH aumenta y vuelve a los niveles iniciales tras dos semanas desde la administración de hCG, independientemente del resultado del tratamiento (embarazo o no).

Los niveles de AMH y su tasa de disminución a lo largo de la estimulación se correlacionan con los resultados de los ciclos de FIV, representados por el número total de ovocitos recuperados, el porcentaje de ovocitos maduros (metafases II) y el número total de embriones (8).

Por tanto, ¿cuándo debe medirse la AMH para obtener resultados fiables?

Debido a las variaciones que presenta esta hormona durante el ciclo de estimulación ovárica, resultaría útil estandarizar el momento del análisis, seleccionando aquel en el que los niveles circulantes de la hormona constituyan un buen predictor de los resultados del tratamiento. En publicaciones recientes, los niveles basales de AMH entre el primer y el tercer día del ciclo muestran una buena correlación con el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros y el número de ovocitos fecundados, aunque deben desarrollarse *más investigaciones que evalúen la dinámica de la AMH y su correlación con los resultados de los ciclos de FIV.*

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

El SOP es uno de los trastornos endocrinos más comunes entre las mujeres en edad reproductiva y afecta al 10-15 % de ellas. La afección es heterogénea y las manifestaciones clínicas pueden incluir síntomas reproductivos, endocrinos o metabólicos, que varían a lo largo de su vida. Los criterios de Róterdam para el diagnóstico de SOP establecen que las mujeres deben cumplir dos de los siguientes tres criterios para ser diagnosticadas: oligo- o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo u ovarios poliquísticos diagnosticados por ecografía, con la exclusión de otros trastornos relevantes (9).

Las mujeres con SOP presentan altas concentraciones de AMH, lo que refleja gran cantidad de pequeños folículos antrales. La sobreproducción de AMH en

el SOP podría deberse a la elevación anormal de LH, andrógenos, insulina y productos finales de glicación avanzada, o disminución, en el caso del receptor de los productos finales de glicación avanzada. Además, es probable que factores genéticos, como variantes en el gen de la fibrodisplasia osificante progresiva (*ACVR1*), contribuyan a la sobreexpresión de AMH (Fig. 2). El incremento anormal de la hormona disminuye la sensibilidad a la FSH, así como la expresión de aromatasa y la síntesis de estradiol, bloqueando la fase de selección folicular y la formación de un folículo preovulatorio, lo que conduce a anovulación e hiperandrogenismo (9).

El hiperandrogenismo derivado de la resistencia insulínica o el exceso de LH se considera un factor clave de la patología del SOP y se debe al aumento de la síntesis de andrógenos por parte de las células de la teca de los folículos antrales pequeños. Sin embargo, los análisis de testosterona en mujeres en edad reproductiva a menudo son imprecisos. Como la AMH es producida por las células de la granulosa de los mismos folículos antrales pequeños, puede utilizarse como marcador indirecto del grado de hiperandrogenismo intraovárico en estas mujeres. A la luz de estos descubrimientos, es muy posible que una vez se hayan establecido los umbrales diagnósticos, la AMH se conside-

re indispensable para el diagnóstico y la evaluación de la gravedad del SOP (Fig. 3).

Son varias las líneas de evidencia que demuestran una relación causal entre la reducción de los niveles séricos de AMH y la mejoría clínica del SOP en respuesta al tratamiento, lo que refuerza aún más la implicación de la AMH en la fisiopatología del SOP. Así pues, se ha observado una disminución significativa en las concentraciones de AMH tras el tratamiento con metformina, citrato de clomifeno o perforación laparoscópica, entre otros.

Por tanto, ¿podría constituir la inhibición de la AMH una estrategia terapéutica para el tratamiento del SOP? Inhibir la acción de la AMH mediante anticuerpos o antagonistas específicos podría resultar clínicamente útil en la mejora de varios aspectos del síndrome.

El posible uso de un anticuerpo que bloquee la acción de la AMH o de su receptor en el ovario puede tener consecuencias similares a las de la desactivación del gen AMH o su receptor en ratones. De este modo, cabría esperar un aumento en el número de folículos primordiales reclutados, una mayor sensibilidad del folículo antral a la FSH y, en consecuencia, una mejoría en la disfunción ovulatoria. Además, debido a la acción inhibitoria de la AMH sobre la expresión de la aroma-

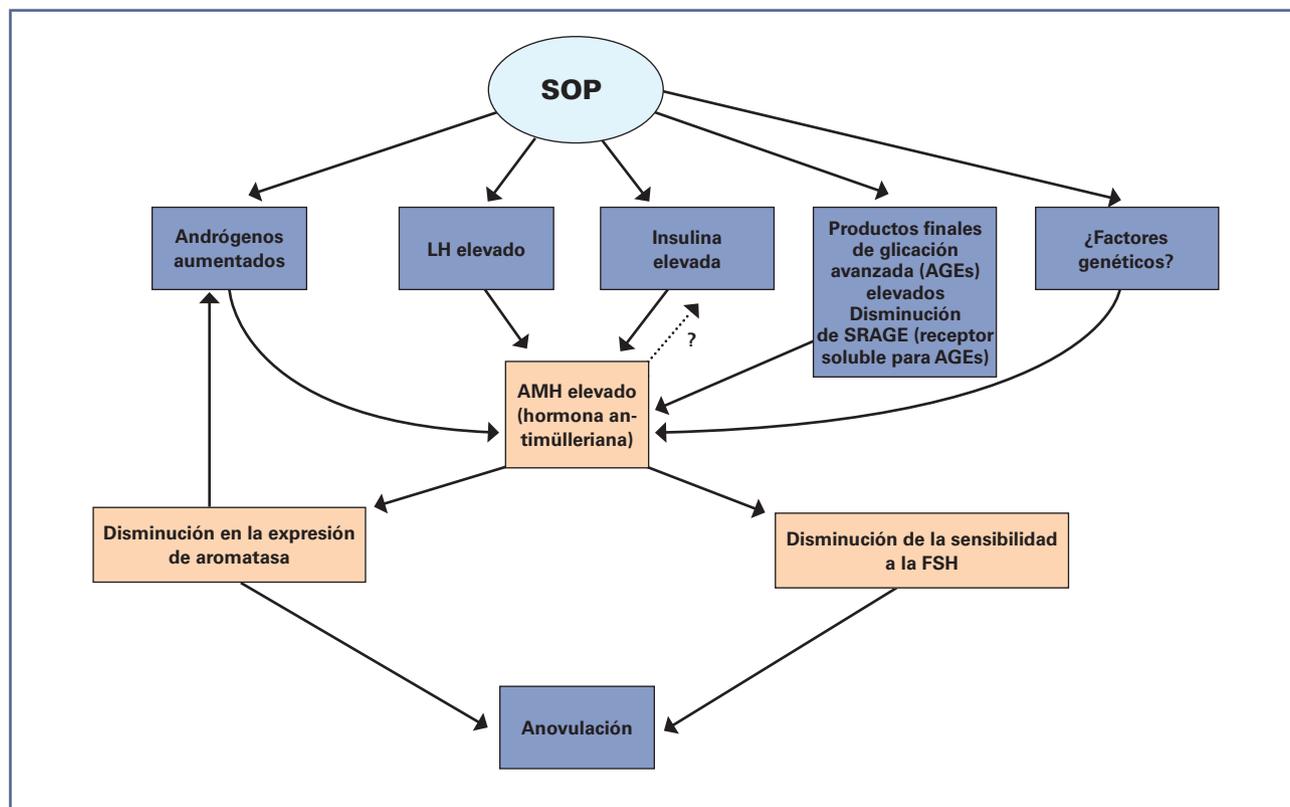


Figura 2 – Factores que conducen a la elevación de AMH y consecuencias de su sobreproducción (10).

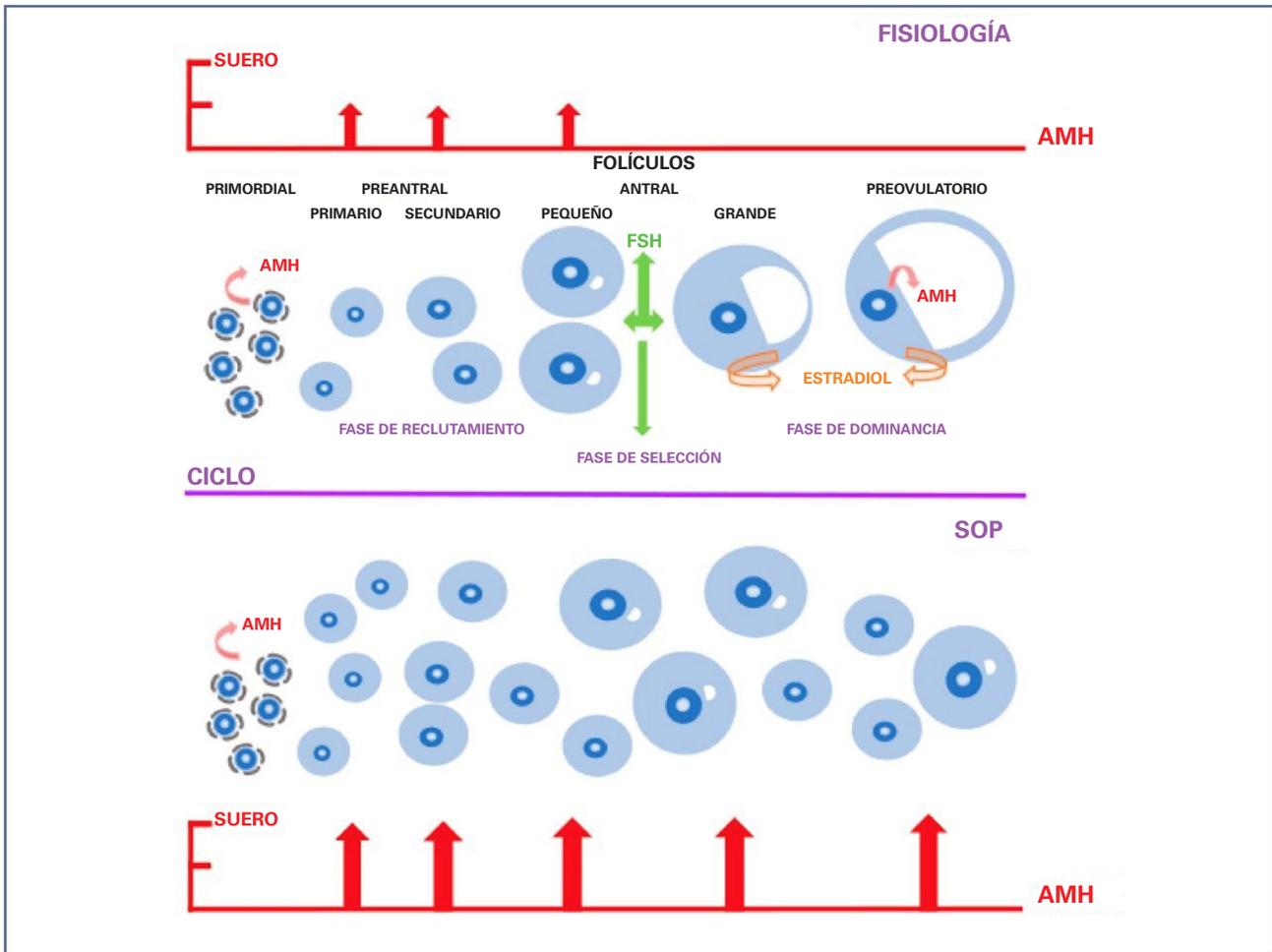


Figura 3 – Papel de la AMH en la fisiopatología del SOP (9).

tasa, su inhibición induciría una mayor conversión de andrógenos en estrógenos y una mejora del hiperandrogenismo. Sin embargo, aunque existen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor ovárico de AMH, aún no existen estudios que evidencien su potencial utilidad en el tratamiento del SOP.

Endometriosis

La endometriosis es una entidad clínica que afecta a las mujeres durante su edad reproductiva y, a menudo, se asocia con infertilidad. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la luz uterina debido a un mayor reflujo tubárico durante la menstruación, que da lugar a la implantación de células endometriales en otras zonas, con el posterior desarrollo de la enfermedad.

La localización más frecuente es la ovárica. Puede afectar a la reserva folicular y dar lugar a una forma

de insuficiencia ovárica incipiente, que se considera un signo temprano de agotamiento ovárico avanzado en mujeres jóvenes. Estos hallazgos sugieren que la AMH podría utilizarse en el seguimiento de pacientes con endometriosis con el fin de evaluar la disminución de la reserva ovárica (11).

Las mujeres afectadas de endometriosis ovárica presentan niveles más bajos de AMH, así como una tasa más rápida de disminución de AMH en comparación con mujeres sanas. El mecanismo fisiopatológico a través del cual las pacientes con endometriosis presentan una reserva ovárica menor parece ser la inflamación crónica, así como alteraciones inmunológicas. De este modo, la respuesta inflamatoria causada por la enfermedad podría conducir a la disfunción folicular, disminuyendo la calidad o la cantidad de la reserva folicular. Esto da como resultado una ventana reproductiva más corta, así como un inicio más temprano de la menopausia, que conlleva consecuencias a largo plazo para la salud de la mujer con endometriosis.

ASPECTOS ANALÍTICOS EN LA DETERMINACIÓN DE AMH

La AMH es una glicoproteína homodimérica con un peso molecular de 140 kDa, compuesta por dos monómeros N-terminales de 55 kDa cada uno, que constituyen la prorregión, y dos C-terminales de 12,5 kDa cada uno, correspondientes a la región madura, y, por tanto, biológicamente activos, que pueden obtenerse por procesamiento proteolítico de la proteína completa. En circulación, los homodímeros N- y C-terminales se asocian en un complejo covalente mediante enlaces disulfuro para formar la hormona AMHNC biológicamente activa de 140 kDa, que es glicosilada y secretada. Este complejo covalente representa la forma bioactiva más potente de AMH, que puede unirse de manera óptima al receptor II de AMH (Fig. 4).

En la actualidad se dispone de múltiples inmunoensayos para cuantificar la AMH sujetos a una gran variabilidad analítica debido a la falta de un estándar internacional, al empleo de diferentes anticuerpos y a la presencia de interferentes o distintos límites de detección. Esta variabilidad interensayo implica diferencias en los puntos de corte de la AMH y, posteriormente, en la toma de decisiones clínicas en el contexto de tratamientos de fertilidad.

La inexistencia de un estándar internacional es uno de los principales problemas que dificultan la comparación de ensayos de AMH, lo que provoca la variación de las curvas de calibración entre los diferentes inmunoensayos y contribuye a la variación observada en la medición

de AMH entre ellos. La ausencia de ensayos calibrados uniformemente limita el desarrollo de puntos de corte de AMH estandarizados necesarios para mejorar la seguridad del paciente y evitar interpretaciones erróneas por parte de los clínicos que desconocen esta variabilidad.

Por otro lado, la tecnología de inmunoensayo existente detecta las isoformas biológicamente activas e inactivas de AMH. Por tanto, el valor de AMH total puede sugerir falsamente un aumento de la fracción bioactiva de la hormona, provocando la clasificación errónea de las pacientes. Asimismo, los anticuerpos patentados a día de hoy muestran sensibilidad y especificidad diferentes en la detección de las distintas isoformas de AMH en función del epítipo al cual se dirijan. Es necesario lograr un consenso sobre las isoformas de AMH biológicamente relevantes para así mejorar la especificidad en la detección de AMH y la uniformidad entre ensayos. Además, almacenamientos prolongados y ciclos de congelación / descongelación producen cambios moleculares y alteran las isoformas, lo que modifica la capacidad de los anticuerpos para detectarlas.

Por último, los inmunoensayos disponibles presentan una gran variedad de interferencias analíticas, entre las que se encuentran anticuerpos heterófilos, anticuerpos antianimales humanos, proteínas séricas, fármacos y sus metabolitos o índices séricos anómalos (hemólisis, lipemia e hiperproteinemia), que han de conocerse perfectamente para la correcta interpretación de los resultados obtenidos.

Con todos estos datos podemos concluir que los resultados no pueden intercambiarse entre laboratorios.

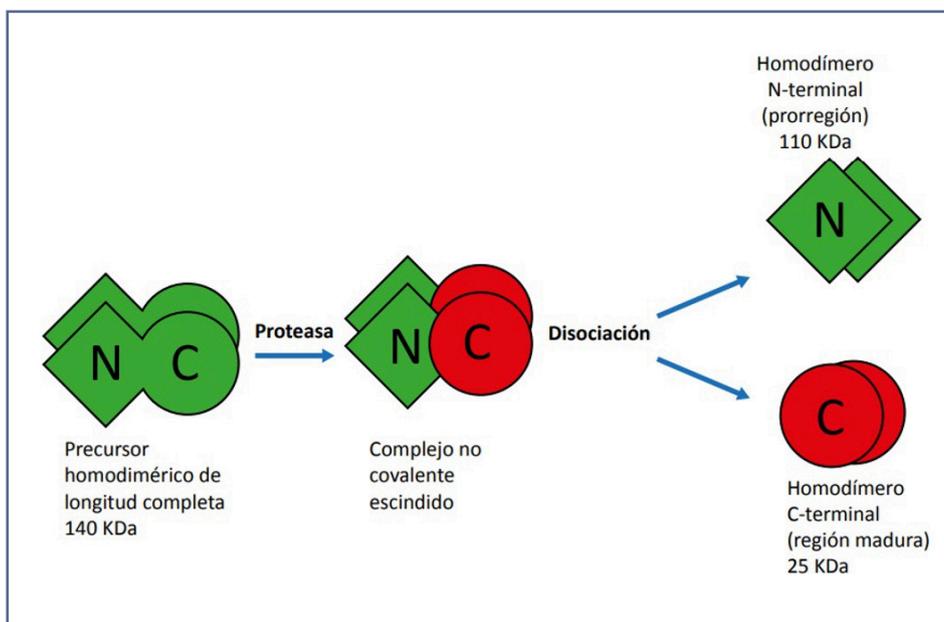


Figura 4 – Estructura de la AMH (12).

POTENCIALES APLICACIONES DE LA AMH

AMH y reserva ovárica

Por definición, la reserva ovárica está constituida por la cantidad de folículos primordiales, que disminuyen con la edad. Dado que no existe un marcador sérico que pueda medir directamente el número de folículos primordiales, un marcador que refleje el número de folículos en crecimiento es actualmente el mejor indicador del valor cuantitativo de la reserva ovárica. La AMH refleja el número de folículos preantrales y antrales tempranos con bastante exactitud, por lo que se considera un buen marcador indirecto de la reserva ovárica. Esto ha generado confusión e incluso una mala interpretación de este concepto. Por tanto, para hacer una diferenciación clara entre el grupo de folículos primordiales en reposo y el grupo de folículos en crecimiento, se ha sugerido el término de reserva ovárica funcional (FOR). FOR constituye el pool de folículos de 2 a 5 mm de diámetro, de los que uno está destinado a ser seleccionado por la FSH y ovular. Este grupo de folículos en crecimiento se conoce como folículos productores de AMH y, por tanto, los niveles séricos de esta hormona reflejan directamente la FOR. La importancia de distinguir entre reserva ovárica y FOR en la interpretación del valor de AMH radica en que, por ejemplo, los niveles de AMH se mantienen constantes a edades más jóvenes, a pesar de la continua disminución del número de folículos primordiales, y solo a edades más avanzadas reflejan el número de folículos primordiales, no solo el de los folículos en crecimiento. De este modo, la concentración sérica de AMH refleja la FOR a todas las edades, y solo en edades reproductivas mayores también puede reflejar la reserva ovárica.

Los niveles circulantes de AMH se correlacionan con el número de folículos maduros y con las concentraciones de la hormona en fluido folicular; además, en mujeres en edad fértil permiten estimar la reserva ovárica con mayor sensibilidad y especificidad que la FSH, el estradiol y la inhibina B, ya que, a diferencia de estas, actúa principalmente a nivel paracrino y no participa en los mecanismos de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Se ha demostrado que los niveles séricos de AMH se hallan notablemente disminuidos en mujeres con insuficiencia ovárica sintomática. De hecho, la AMH está emergiendo como marcador sérico precoz para la detección de aquellas mujeres con riesgo de sufrir disminución de la reserva ovárica o insuficiencia ovárica primaria o prematura antes de que estas sean clínicamente evidentes, pues mujeres con valores de FSH dentro de la normalidad presentan valores de AMH indicativos de baja reserva ovárica, lo que cons-

tituye una herramienta diagnóstica fundamental en la detección precoz de la insuficiencia ovárica prematura (13) (Fig. 5).

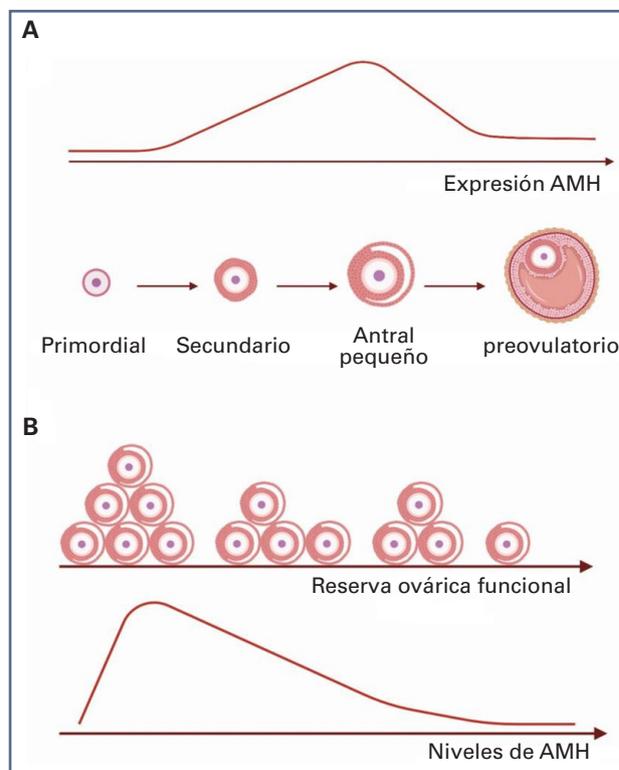


Figura 4 – Estructura de la AMH (12).

AMH frente a recuento de folículos antrales (RFA)

Se sabe que el número y la calidad de los ovocitos disminuyen con la edad; sin embargo, existen grandes variaciones entre individuos en la reserva ovárica, al igual que en la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas, incluso entre mujeres de la misma edad. Las mujeres con una reserva ovárica baja tienen más probabilidades de “respuestas deficientes”. En el otro extremo del espectro, las mujeres con una reserva ovárica alta tienen un mayor riesgo de respuesta ovárica excesiva, que puede provocar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), un resultado adverso iatrogénico potencialmente grave que ocurre hasta en el 30 % de los ciclos de FIV.

Además, en función del tipo de respuesta esperada las pacientes pueden someterse a un tratamiento con antagonista frente a agonista de la GnRH u otros protocolos y ajustes de dosis de FSH. Por tanto, se necesitan predictores de reserva ovárica precisos y confiables para identificar a las pacientes susceptibles

de sufrir una respuesta deficiente o una hiperrespuesta al tratamiento, así como para guiar a los clínicos en la selección de la dosis óptima de gonadotropinas en la estimulación ovárica. Aunque *aún no* se ha descubierto un marcador de reserva ovárica sin limitaciones, tanto el RFA como la AMH presentan un buen valor predictivo. RFA es el número de folículos antrales presentes en los ovarios y detectables por ecografía transvaginal. El RFA está fuertemente relacionado con los niveles circulantes de AMH, ya que la hormona es producida por los propios folículos antrales.

Un factor importante en el uso de predictores de respuesta ovárica es establecer los marcadores más sensibles y los puntos de corte aceptables para estos marcadores, definiendo estos como aquellos valores que pueden distinguir con suficiente precisión a las mujeres normorrespondedoras de aquellas que probablemente presenten respuestas anormales al tratamiento de estimulación ovárica (respondedoras pobres o hiperrrespondedoras). La prueba de reserva ovárica ideal debe ser reproducible, con una variabilidad interciclo e intraciclo limitada y demostrar una alta especificidad para minimizar el riesgo de categorizar incorrectamente a las mujeres con reserva ovárica disminuida. Ninguna medida de la reserva ovárica es perfecta; sin embargo, tal y como se ha indicado anteriormente, tanto el RFA como la AMH tienen un buen valor predictivo. No obstante, ambos presentan una variabilidad considerable en los puntos acordados de corte. Además, aunque son los mejores marcadores predictivos disponibles de reserva ovárica, ninguno es completamente fiable, con una tasa de falsos positivos comprendida entre el 10 % y el 20 %. Aunque algunos autores proponen la AMH como potencial marcador sustitutivo del RFA debido a la objetividad de los valores y a la posibilidad de realizar la prueba en cualquier momento del ciclo menstrual, la mayoría de la evidencia actual sobre la AMH y el RFA establece que son complementarios y destaca el papel de ambos en la predicción de la respuesta ovárica y en la posterior individualización de la estrategia terapéutica. Así pues, la integración de ambos parámetros podría constituir la mejor alternativa para proporcionar una evaluación completa de la reserva ovárica.

AMH y menopausia

En el mundo occidental ha aumentado la edad a la que una mujer decide tener su primer hijo, y con ello también, el riesgo de infertilidad involuntaria relacionada con la edad. Los niveles séricos de AMH se reducen sustancialmente con la edad, lo que refleja la disminución en el número de folículos (a todas las edades

es un buen marcador de folículos en crecimiento y en edades más avanzadas incluyen los folículos primordiales), con una mayor correlación que la inhibina B, la FSH y el estradiol, por lo que se ha aceptado como marcador de envejecimiento ovárico e incluso como potencial predictor de la edad de la menopausia (14). Actualmente la interpretación clínica es cualitativa: las mujeres con AMH sérica muy baja o muy alta para su edad tienen más probabilidades de entrar en la menopausia antes o después de la media, respectivamente. Sin embargo, los modelos para predecir la edad menopáusica en función de los niveles circulantes de AMH arrojan resultados contradictorios, y es que se ha demostrado que la determinación de AMH puede ayudar en la predicción de la edad de la menopausia únicamente en mujeres de edad avanzada. No obstante, este hallazgo carece de relevancia clínica, ya que la predicción de la edad menopáusica resultaría clínicamente útil en mujeres más jóvenes que desean saber si pueden entrar en la menopausia a una edad relativamente temprana.

La mayoría de los modelos de predicción se basan en una sola medición de AMH y asumen un patrón de disminución estándar, aunque la tasa de disminución de AMH es específica para cada mujer. Una forma potencial de evitar la limitación en la predicción de la menopausia con una sola medición de AMH es obtener la tasa de disminución de la hormona. Estudios recientes concluyen que las mediciones longitudinales de AMH sugieren que es posible que esta no siga una tendencia de disminución uniforme. Por tanto, se ha sugerido que el uso de patrones de disminución individuales de AMH podría mejorar la predicción de la edad de la menopausia.

Según los estudios actuales, el valor predictivo de la AMH sérica para la edad de la menopausia sigue siendo controvertido. Así pues, se requieren más estudios de validación que incorporen variables adicionales para determinar umbrales o patrones de disminución de AMH específicos para la predicción de la edad menopáusica.

AMH como predictor de embarazo y recién nacido vivo (RNV)

El papel de la AMH en la predicción del embarazo aún está en debate. Dado que la AMH sérica se correlaciona fuertemente con la producción de ovocitos, es plausible que también se asocie con resultados cualitativos relativos a la estimulación ovárica. Sin embargo, mientras algunos estudios han demostrado asociación entre AMH e implantación, embarazo o RNV después de un tratamiento de reproducción asistida, otros no

han encontrado asociación. La evidencia actual sugiere que la AMH presenta cierta asociación con la implantación y el embarazo clínico, pero su capacidad predictiva es débil, tanto en embarazo tras ciclo de FIV como en embarazo espontáneo. No obstante, se ha observado una mejor capacidad predictiva para RNV en mujeres con baja reserva ovárica, por lo que podría tener alguna utilidad clínica para asesorar a las mujeres con baja reserva ovárica respecto a sus tasas de embarazo, aunque se necesitan *más estudios que verifiquen esta observación*.

En conjunto, la AMH parece ser un predictor deficiente de los resultados cualitativos de las técnicas de reproducción asistida, como la implantación, el embarazo y el RNV. Esto sugiere que otros factores, además de la reserva ovárica (reflejada por la AMH), probablemente afecten a las posibilidades de embarazo. La AMH es un marcador cuantitativo, pero no refleja la calidad ovocitaria o la integridad genética del óvulo y, por consiguiente, la calidad del embrión. Así, la AMH no puede considerarse como un marcador de fertilidad; la edad es el mejor predictor de embarazo. Además, en las tasas de embarazo y RNV también influye el protocolo de estimulación, la técnica de transferencia y la receptividad del endometrio, que pueden desempeñar un papel importante (15).

CONCLUSIONES

Podemos considerar a la AMH como un buen marcador cuantitativo de reserva funcional que no refleja la calidad ovocitaria y, por consiguiente, la embrionaria. Así, resulta complicado utilizarlo como predictor de embarazo tanto en tratamientos de FIV como en embarazo espontáneo.

La AMH, además, como marcador de reserva ovárica debe interpretarse junto con el RFA, puesto que existe una variabilidad biológica y analítica asociada; esta variabilidad analítica se debe en gran parte a la falta de un estándar internacional. Dentro de la variabilidad biológica, aunque sabemos que no es ciclo dependiente, existen factores como la raza, la obesidad o alteraciones metabólicas / inflamatorias que pueden alterar los resultados.

Finalmente, se necesitan más estudios para utilizar la AMH como biomarcador para el diagnóstico del SOP o predictor de la edad de la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007;88(3):539-46. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.02.014
2. 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. DOI: 10.1093/humupd/dmt062
3. Vrzáková R, Šimánek V, Topolčan O, Vurm V, Slouka D, Kučera R. The Stability of the Anti-Müllerian Hormone in Serum and Plasma Samples under Various Preanalytical Conditions. *Diagnostics* 2023;13(8):1501. DOI: 10.3390/diagnostics13081501
4. Kotlyar AM, Seifer DB. Ethnicity/Race and Age-Specific Variations of Serum AMH in Women-A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;9(11):593216.
5. Bhide P, Timlick E, Kulkarni A, Gudi A, Shah A, Homburg R, et al. Effect of cigarette smoking on serum anti-Mullerian hormone and antral follicle count in women seeking fertility treatment: a prospective cross-sectional study. *BMJ Open* 2022;12(3):e049646. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049646
6. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, Van Disseldorp J, Van Dulmen-den Broeder E, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;24(6):664-9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.02.023
7. Gorkem U, Kucukler FK, Togrul C, Gungor T. Anti-Müllerian hormone exhibits a great variation in infertile women with different ovarian reserve patterns. *Aust NZ J Obstet Gyn* 2017;57(4):464-8. DOI: 10.1111/ajo.12625
8. Siddiqui QA, Anjum S, Zahra F, Yousuf SM. Ovarian reserve parameters and response to controlled ovarian stimulation in infertile patients. *Pak J Med Sci* 2019;35(4):958-62. DOI: 10.12669/pjms.35.4.753
9. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, Suchta K, Duszewska A, Smolarczyk K, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12507. DOI: 10.3390/ijms222212507
10. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2016;33:15-28. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.007
11. Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:62-4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.003
12. Henao-Ochoa C, Lasprilla-Tovar JD, Alfaro-Velásquez JM, Campuzano-Maya G. Clinical utility of the measurement of the Anti-müllerian hormone in women. *Medicina & Laboratorio* 2017;23:213-36. DOI: 10.36384/01232576.37
13. Moolhuijsen L, Visser J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):3361-73. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513
14. Leader B, Baker VL. Maximizing the clinical utility of antimüllerian hormone testing in women's health. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(4):226-36. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000087
15. Zhang Y, Wang L, Zhao S, Zhang C, He Q, Liao A. Predictive value of anti-Müllerian hormone on pregnancy outcomes in in-vitro fertilization/intracytoplasmic single sperm injection patients at different ages. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304(6):1611-20. DOI: 10.1007/s00404-021-06108-5