

Hormona antimülleriana: un nuevo marcador del estado reproductivo de la mujer

Anti-müllerian hormone: a new marker for the reproductive status of women

La identificación de marcadores apropiados para evaluar la reserva ovárica permaneció en investigación durante muchos años, hasta que, recientemente, la concentración sérica de la hormona antimülleriana fue reconocida como el método de mayor exactitud respecto a los tradicionalmente utilizados. Esta hormona es una glicoproteína homodimérica de 140 kD, identificada por primera vez en 1940, cuando se comprobó su secreción por las células de Sertoli en los fetos de sexo masculino y su principal actividad, la promoción de la regresión de los conductos de Müller. Entretanto, no fue sino hasta 1981 que fue relatada por primera vez su producción por las células de la granulosa de los folículos primarios, los folículos preantrales y los pequeños folículos antrales (hasta 7 mm de diámetro).

A pesar de estos hallazgos, las investigaciones sobre el papel biológico y la utilidad clínica de la hormona antimülleriana solo se concretaron en los años 2000, a partir del desarrollo de estuches comerciales para las dosificaciones de este marcador. Actualmente, la medición de la hormona antimülleriana hace parte de la evaluación rutinaria de algunas especialidades, entre ellas la endocrinología ginecológica, la oncología ginecológica y la medicina reproductiva, entre otras, con diferentes utilidades clínicas en la mujer, las cuales se relatan brevemente a continuación y serán ampliadas en el módulo “La clínica y el laboratorio” del presente número de **MEDICINA & LABORATORIO**.

Evaluación de la reserva ovárica funcional en reproducción asistida

Esta es la indicación mejor establecida para la medición de la hormona antimülleriana. El término «reserva ovárica funcional», recientemente empleado en la reproducción asistida, hace referencia al número medio de folículos reclutados hasta el estado preovulatorio luego del estímulo con la hormona folículo estimulante (FSH) exógena, lo que pone a disposición ovocitos viables para los procedimientos de fertilización; mientras que la «reserva ovárica verdadera» corresponde al patrimonio estimado de folículos remanentes en un momento dado de la vida reproductiva de la mujer.

Un gran número de estudios ha confirmado la superioridad de los niveles de la hormona antimülleriana, obtenidos en el segundo o tercer día de la estimulación ovárica controlada, para la predicción del número de ovocitos captados para la fecundación *in vitro* (FIV), en comparación con la edad, los niveles de la FSH, el estradiol y la inhibina B, usados tradicionalmente con este objetivo.

Dado que la hormona antimülleriana se correlaciona fuertemente con el número de ovocitos obtenidos después de la estimulación ovárica, las medidas basales de esta hormona permiten individualizar los protocolos de reproducción asistida. Por ejemplo, las mujeres con niveles elevados de la hormona antimülleriana, en el periodo de preestimulación ovárica, son propensas a una respuesta excesiva a las gonadotropinas exógenas y, por tanto, las dosis administradas se deben ajustar para prevenir el síndrome de la hiperestimulación ovárica (SHO). Por otro lado, las mujeres con niveles reducidos de la hormona antimülleriana tienen menor respuesta a la estimulación y menor porcentaje de éxito en la FIV, por lo que son candidatas a otro tipo de estrategia de reproducción asistida.

Aunque la hormona antimülleriana se relaciona principalmente con la cantidad y no con la calidad de los ovocitos, este marcador también se vincula con las tasas de nacidos vivos después de la FIV, independiente de la edad materna, lo que se debe a su asociación específica con la producción de ovocitos. Por su parte, la relación de costo-efectividad para el uso rutinario de la hormona antimülleriana en los protocolos de FIV apoya su uso rutinario, porque permite identificar mujeres propensas al síndrome de la hiperestimulación ovárica, que pueden ser inducidas con dosis más bajas de gonadotropinas exógenas, con reducción significativa en los costos y tratamientos hospitalarios.

Evaluación de la reserva ovárica verdadera en edad específica

La mayor parte de la hormona antimülleriana, producida en la mujer adulta, tiene origen en las células granulares de los pequeños folículos en crecimiento; y sus concentraciones séricas presentan apenas pequeñas fluctuaciones a lo largo del ciclo menstrual, lo que refleja el continuo crecimiento no cíclico de los folículos preantrales y los pequeños folículos antrales, independiente de la FSH. Además, los niveles séricos de la hormona antimülleriana presentan una gran reproducibilidad interciclo. En consecuencia, una sola muestra sanguínea es suficiente para una evaluación realista de la reserva ovárica, lo que no ocurre en relación con las detecciones de la FSH y la inhibina B. Igualmente, los estudios en cohortes de mujeres adultas han señalado claramente una disminución de las concentraciones de la hormona antimülleriana relacionadas con la edad, alcanzando niveles indetectables durante la menopausia.

Evaluación y predicción de lesión gonadal iatrogénica

La posibilidad de interpretar los valores de la hormona antimülleriana para una edad específica permitió el desarrollo de nuevas aplicaciones para este marcador. Esto incluye la evaluación del impacto de la terapia gonadotóxica (radioterapia, quimioterapia o cirugía) sobre la reserva ovárica. Se ha postulado que la edad también es predictiva de la capacidad de recuperación de la función ovárica después de la quimioterapia; sin embargo, en un análisis multivariado solamente la hormona antimülleriana permaneció como predictor del desempeño gonadal en las mujeres sometidas a tratamientos con citotóxicos.

Diagnóstico diferencial de la oligomenorrea y amenorrea

Aunque actualmente se utilizan las dosificaciones de las gonadotropinas y el estradiol para subclasificar las oligo y amenorreas, una simple dosificación de la hormona antimülleriana podría adoptarse en la primera línea de investigación. En las mujeres con oligo o amenorrea, atribuidas al síndrome de ovario poliquístico (SOP), los niveles de la hormona antimülleriana se elevan a menudo, debido a su producción aumentada por la gran cantidad de folículos antrales. Por otro lado, en las mujeres con falla ovárica prematura los niveles de la hormona antimülleriana están reducidos, y en la amenorrea asociada a hiperprolactinemia o hipogonadismo hipogonadotrófico los niveles son normales.

Aunque la medición de la hormona antimülleriana no forma parte de los actuales criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico, es probable que sea incluida en los nuevos protocolos, pues presenta elevación estable, en contraste con los frecuentes hallazgos normales en la medición de otras hormonas reproductivas.

La producción de la hormona antimülleriana parece no ser alterada por el uso de píldoras anticonceptivas combinadas, aunque ya se ha reportado una elevación de sus niveles después de la discontinuación de estos medicamentos y se ha reportado una reducción entre un 30% y 50% de los niveles de la hormona antimülleriana durante el embarazo. Los niveles de la hormona antimülleriana también se encuentran elevados en mujeres con tumores de las células de la granulosa y presentan utilidad como marcador tumoral.

Predicción del futuro reproductivo

El declive de los niveles de la hormona antimülleriana, en los últimos años de la vida reproductiva, es un hallazgo consolidado, tanto en estudios prospectivos como en los transversales, lo que aumenta así la posibilidad de predecir la menopausia y el pronóstico reproductivo de la mujer. Incluso, en estudios clínicos se ha evidenciado que los niveles séricos de la hormona antimülleriana son predictores a largo plazo de la edad de la menopausia. De esta manera, la posibilidad de la predicción biológica del futuro reproductivo de la mujer, a partir de una determinada edad, proporciona bases sólidas para el asesoramiento conceptual y contraceptivo.

Todo lo anterior señala la importancia de estar familiarizado con las diversas aplicaciones clínicas crecientes de la dosificación de la hormona antimülleriana en las mujeres, y los métodos de medición disponibles para este fin, que en este número de **MEDICINA & LABORATORIO** podrá encontrar detallado en un excelente artículo de revisión sobre esta hormona y sus utilidades clínicas en el estudio del estado reproductivo de la mujer.

Lina Restrepo Giraldo

Lina M. Restrepo Giraldo. MD, cMSc.

Internista Endocrinóloga, Clínica Medellín y Laboratorio Clínico Hematológico.
Medellín, Colombia, junio 2017

Bibliografía recomendada

- Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring Anti-müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas* 2012; 71: 28-33.
- Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, van Rooij IA, de Vet A, Themmen AP, et al. Anti-müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2532-2539.
- Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum Anti-müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005; 20: 923-927.
- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113-130.
- La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G, Manno M, Baraldi E, Roli L, et al. Anti-müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2011; 22: 341-349.
- La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum Anti-müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103-3107.
- Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, et al. Anti-müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod* 2011; 26: 2353-2362.