



## HORMONA ANTIMÜLLERIANA: la hormona testicular fetal que mejor refleja la reserva ovárica adulta

Hasta fines de los años '90, las revisiones sobre la hormona antimülleriana (AMH), también conocida en la literatura norteamericana como MIS (*Müllerian inhibiting substance*), comenzaban diciendo "La AMH es una hormona testicular fetal...". Como en muchos casos de la historia de la medicina reciente, esencialmente la de los hallazgos en fisiología durante la primera mitad del siglo XX, las sustancias descubiertas llevaban el nombre del lugar anatómico donde se las encontraba por primera vez o de la acción fisiológica por la cual se las había descubierto. Este último es el caso de la AMH. La noción de su existencia proviene de los experimentos pioneros sobre la endocrinología de la diferenciación sexual del científico francés Alfred Jost.<sup>1,2</sup> En plena Segunda Guerra Mundial y durante los años de posguerra inmediatos, Jost logró obtener conejos –los conejos son hoy un manjar preciado en la cultura culinaria francesa, imaginemos lo que sería en aquellos días difíciles– suficientes para sus experimentos que marcaron un antes y un después en el conocimiento de la diferenciación sexual en mamíferos, base para el enfoque diagnóstico y terapéutico de las anomalías del desarrollo sexual humano (DSD, como se las conoce hoy en todos los idiomas por su denominación en inglés *Disorders of Sex Development*).<sup>3</sup>

Si bien el sexo cromosómico 46,XX o 46,XY queda definido en el momento mismo de la fecundación por el cromosoma –X o Y– que lleva el espermatozoide (el ovocito aporta siempre un cromosoma X), era bien conocido que los embriones XX y XY son idénticos morfológica y funcionalmente durante un período que en el humano corresponde a las 6 primeras semanas de vida intrauterina. Los experimentos de Jost permitieron

definir dos grandes conceptos de la diferenciación sexual fetal:

1. En un embrión con testículos los genitales internos y externos se virilizan; si no hay tejido testicular, los genitales internos y externos se feminizan, haya o no tejido ovárico.
2. El testículo fetal produce dos hormonas involucradas en la diferenciación sexual fetal: la testosterona –responsable del desarrollo de epidídimos, conductos deferentes, vesículas seminales, próstata y genitales externos masculinos– y AMH –responsable de la regresión de los conductos de Müller, que son el esbozo embrionario del útero y las trompas de Falopio–.

A partir de entonces, un grupo de discípulos de Jost encabezados por una pediatra, la Dra. Nathalie Josso, purificó la glicoproteína y clonó los genes de la AMH y de su receptor en las décadas del '70 al '90. Las mutaciones en dichos genes en varones son responsables del Síndrome de Persistencia de los Conductos de Müller, también conocido como del varón con útero,<sup>4</sup> una forma rara de DSD. Los trabajos de Josso y su grupo, así como del grupo de la cirujana pediátrica de Boston Patricia Donahoe, rápidamente aportaron nuevos conocimientos sobre la fisiología de la AMH y sus aplicaciones clínicas en pediatría, más allá de las DSD.<sup>5,6</sup> Así, el uso de las determinaciones de AMH en sangre y biopsias testiculares han abonado el concepto de la AMH como la hormona testicular de mayor utilidad clínica en la interpretación de los cuadros de hipogonadismo y otros trastornos de hipo- o hiperactividad testicular en niños y adolescentes durante la década del '90 y en la primera década del siglo en curso.<sup>7</sup>

Sin embargo, no fueron las mediciones de AMH

en sangre de niños con afecciones del eje gonadal las que llevaron a la AMH a incrementar notoriamente su índice de publicaciones en *Pubmed* o ser título en el *Wall Street Journal*.<sup>8</sup> La popularidad de la AMH creció gracias a su utilidad en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, décadas después de que se supiera de que la AMH es producida, además del testículo fetal e infantil, por el ovario desde las últimas semanas de la vida fetal hasta la perimenopausia. En efecto, los folículos pequeños presentes en el ovario fetal, de la niña, la adolescente y la mujer adulta en edad reproductiva produce y secretan AMH al torrente sanguíneo. En primera instancia, la determinación de AMH fue utilizada en el sexo femenino como marcador en el diagnóstico y seguimiento postratamiento de los tumores de células de la granulosa del ovario<sup>9</sup> y en el síndrome de ovario poliquístico,<sup>10</sup> ya que los valores de AMH son superiores a los observados en mujeres normales. Pero fue la disminución de los niveles séricos de AMH en mujeres con una depleción folicular ovárica el hallazgo que ha hecho de la AMH una “hormona femenina”.

En efecto, la AMH circulante es un excelente marcador de la reserva folicular ovárica. Los folículos ováricos disminuyen progresivamente con la edad, siendo el agotamiento folicular el fenómeno subyacente a la menopausia. En mujeres normales, los niveles circulantes de AMH caen progresivamente con la edad, en correlación con la disminución del número de folículos presentes en el ovario, siendo un excelente indicador de la transición a la menopausia. De hecho, el último ciclo menstrual sobreviene en promedio 5 años después de que la AMH se hace indetectable en sangre.<sup>11</sup>

Una caída de la AMH se observa también en los casos de falla ovárica resultante de agentes exógenos, como la quimioterapia o la radioterapia, o de defectos ováricos primarios como los que se ven en la galactosemia o el síndrome de Turner. Así, la determinación de AMH sérica resulta útil para valorar la afectación ovárica y su recuperación en los tratamientos oncológicos,<sup>12</sup> como así también para estimar la probabilidad de desarrollo puberal espontáneo en niñas con síndrome de Turner.<sup>13</sup>

Pero el uso más difundido de la determinación de AMH hoy en día se relaciona con la evaluación de la reserva ovárica en mujeres infértiles en tratamientos de reproducción asistida.<sup>12</sup> Los niveles de AMH, que pueden medirse en cualquier momento del ciclo dada su estabilidad a lo largo del mismo, son capaces de predecir: a) la probabilidad de deber cancelar la estimulación ovárica con tratamiento gonadotrófico –ya sea por riesgo de respuesta insuficiente como de respuesta excesiva o síndrome de hiperestimulación–, b) el éxito en la recuperación de ovocitos luego de la estimulación.

RODOLFO REY

*Investigador Principal del CONICET*

*Director del Centro de Investigaciones Endocrinológicas*

*“Dr. César Bergadá” (CEDIE),*

*Fundación de Endocrinología Infantil (FEI).*

*División de Endocrinología,*

*Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.*

*Profesor Adjunto de Biología Celular, Histología,*

*Embriología y Genética, Facultad de Medicina, UBA.*

## Referencias

1. Jost A. *Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique.* Arch Anatomie Microsc Morphol Exp 36: 271-315, 1947.
2. Jost A. *Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones.* Recent Prog Horm Res 8: 379-418, 1953.
3. Rey RA, Grinspon RP. *Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25: 221-38, 2011.
4. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. *Testicular anti-müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications.* Pediatr Endocrinol Rev 3: 347-58, 2006.
5. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. *Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications.* Endocr Rev 22: 657-74, 2001.
6. Josso N, Rey RA, Picard JY. *Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist.* Int J Endocrinol 2013: 674105, 2013.

7. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, y col. *Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach*. *Andrology*; 1: 3-16, 2013.
8. Tesoriero HW. *A New Measure in Fertility Testing*. *The Wall Street Journal* 2008.
9. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, Lhommé C, Picard JY, Bidart JM, Rey R. *Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:540-544.
10. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. *Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis*. *Fertil Steril* 1997; 67:962-965.
11. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, Mc Connell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF, Jr. *Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3478-3483.
12. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La MA, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA. *The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women*. *Hum Reprod Update* 2014.
13. Hagen CP, Aksglæde L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, Holm K, Gravholt CH, Andersson AM, Pedersen AT, Petersen JH, Linneberg A, Kjaergaard S, Juul A. *Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5003-5010.

---

*Cuando el hombre se pone a mirarse mucho a sí mismo, llega a no saber cuál es su cara y cuál es su careta.*

PÍO BAROJA

*Por encima de todo lo demás, tu propia personalidad es cierta. Entonces, no puedes ser falso para ningún hombre.*

SHAKESPEARE (DE "HAMLET")