

Hormona antimüleriana: II-Situación actual

Antimülerian hormone: II-present situation

Fernando Bonilla-Musoles, Juan Carlos Castillo, Oscar Caballero, Francisco Raga, Francisco Bonilla Jr, Miguel Dolz.

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Resumen

La presente revisión de conjunto muestra el origen, la producción y acción de la HAM durante el proceso de la foliculogénesis y su importancia para el conocimiento de la reserva ovárica.

En base a las publicaciones más recientes y actuales se describen las aplicaciones de su determinación en la práctica clínica, especialmente en la respuesta a la estimulación ovárica controlada en casos de patología (alta respuesta, baja respuesta, SOP, SHO), pronóstico de aparición de menopausia y éxito reproductivo.

Palabras clave: HAM y baja, alta respuesta. SHO. SOP. Pronóstico de menopausia. Resultados reproductivos.

Summary

This review focuses on the origin, action and production of HAM during follicular development and its importance for the knowledge of ovarian reserve.

Based on recent publications, clinical applications are described, specially in cases of controlled ovarian stimulation, pathological conditions (high response, low response, PCOS, OHSS), prediction of menopause and reproductive success.

Key words: AMH and high, low response. OHSS. PCOS. Menopause prediction. Reproductive success.

Correspondencia: Dr. D. Fernando Bonilla-Musoles
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Av. Blasco Ibáñez 17
46010 Valencia
Profesorbonillamusoles@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La HAM es producida por las células de la granulosa de los folículos pre-antrales y antrales y su función fundamental es la inhibición de su desarrollo en las fases iniciales de la folículoogénesis, manteniendo su expresión restrictiva hasta que estos alcanzan un estado de desarrollo y madurez, capaz de ser seleccionados para la fase de dominancia por efecto de la FSH. En la especie humana esto ocurre cuando los folículos antrales alcanzan un tamaño de 4-6 mm.

Una vez segregada se localiza en líquido folicular y en sangre periférica. Su concentración en suero es un reflejo del pool folicular, por lo que la reducción en la cuantía de folículos pequeños va acompañada de reducción en sangre circulante.

Numerosos investigadores coinciden hoy en considerarla un novedoso marcador de reserva ovárica, respuesta a las gonadotropinas, resultados cuantitativos y cualitativos en RA (1-13).

La aparición de una baja respuesta a la estimulación con gonadotropinas exógenas supone la existencia de una imposibilidad, una dificultad o una resistencia por parte del ovario a su acción (14). En un primer ciclo pudiera ser una simple fluctuación al azar (en general mujeres jóvenes y con niveles de FSH no elevados) lo que se conoce con el nombre de "regresión media". Responderán probablemente bien en ciclos subsiguientes. No así en pacientes que no responden de forma permanente.

Estas son más importantes y **los mecanismos descritos del fallo serian:**

- *Trastornos de la angiogénesis ovárica y/o folicular.*

Se ha postulado una menor capacidad por parte del ovario para desarrollar una adecuada red vascular responsable de la distribución de la FSH circulante o la presencia de una mayor resistencia en los vasos distales. El Doppler color parece sugerir la existencia de una micro circulación anómala alrededor de los folículos dominantes.

También se ha especulado que estas podrían tener una menor capacidad para producir factores angiogénicos locales tipo angiotensina o el VEGF, lo que condicionaría un ambiente hipóxico en los folículos o una menor difusión de las gonadotropinas exógenas.

- *Interferencia en la acción ovárica de la FSH.*

Se ha planteado la existencia en el suero de proteínas de bajo peso molecular capaces de inhibir la unión de la FSH a su receptor. También se ha purifi-

cado en líquido folicular un factor de alto peso molecular que actuaría de idéntica forma. Igualmente se conoce, en cerdas, un polipéptido estructuralmente similar a la Insulin-like growth factor-binding protein-3, que bloquearía la producción de estradiol por las células de la granulosa bajo la acción de la FSH.

- *Disminución de factores intra-ováricos moduladores de la acción de la FSH.*

Se habla de la existencia de alteraciones autocrinas-paracrinas intra-ováricas capaces de reducir la producción de ciertos péptidos intra ováricos que participan en la modulación de la acción de la FSH potenciando su efecto. (IGF-1 y 2).

- *Polimorfismo del receptor de la FSH.*

Se ha planteado la posibilidad de que polimorfos de un único nucleótido en el gen para el receptor de FSH puedan dar lugar a sutiles modificaciones en la función del receptor, que solo se manifestarían en casos de estimulación de éste.

- *Autoinmunidad.*

Se habla de que algunas mujeres producirían anticuerpos contra los componentes celulares del folículo, inhibiendo el crecimiento de las células de la granulosa o bloqueando el receptor para la FSH.

Habría pues tres grupos de bajas respondedoras:

1. Baja respuesta en jóvenes y con niveles normales de FSH.
2. Añosas con perfil endocrinológico anormal (FSH alta).
3. Jóvenes con perfil endocrinológico anormal.

El estudio de estos casos muestra que la población folicular a ser reclutada esta disminuida, independiente de la edad cronológica y del perfil endocrinológico. Es decir, que el fundamento fisiopatológico común es una reserva ovárica disminuida.

EL CONCEPTO DE EDAD REPRODUCTIVA AVANZADA Y DE ENVEJECIMIENTO OVÁRICO

La capacidad de respuesta del ovario al estímulo de las gonadotropinas es un reflejo directo del potencial del ovario, definido como "su reserva" que esta en función del pool de folículos primordiales y primarios existentes.

Datos obtenidos a partir de la Epidemiología, la

Clínica y la Biología Reproductiva demuestran que hasta un 10% de la población femenina esta en situación de experimentar una reducción acelerada de su potencial reproductivo antes de los 32 años (14). La edad reproductiva ideal esta entre los 20 y 24 años y disminuye a partir de los 35 de forma drástica y es crucial recordar que la reducción del número y calidad de los ovocitos remanentes esta íntimamente correlacionada.

La causa del deterioro de la calidad ovocitaria con la edad va *unida a anomalías de la meiosis* con el consiguiente incremento de la tasa de aneuploidias. El deterioro se debería a:

- La acumulación de daños en el DNA del ovocito a medida que aumenta la edad.
- La Calidad ovocitaria estaría, en cierto grado, establecida desde la época fetal, por ello los mejores ovocitos serían reclutados y ovulados antes, de forma que los de menor calidad constituirían la población residual de las mujeres mayores.

Los efectos de la edad en la calidad estarían mediados por un *acortamiento de los telómeros que provocaría disrupciones del huso acromático*. Dado que la actividad telomerasa es prácticamente inexistente durante la ovogénesis tardía, la longitud del telómero está predeterminada durante la ovogénesis fetal. Los ovocitos que se ovulan tardíamente serían aquellos que fueron creados tarde durante la ovogénesis fetal.

En resumen, el aspecto más importante de la reserva ovárica es que se trata de una función biológica más que cronológica y que, en consecuencia, el inicio de su declive es muy variable. Con frecuencia existe una discrepancia entre ambas, entre edad cronológica y edad biológica o gonadal (14).

Un reciente estudio (15) ha sugerido la existencia de células germinales pluripotentes capaces de proliferar y de producir nuevos folículos en el ovario post natal reemplazando a los folículos atrésicos, es decir, contemplando el ovario como si fuera un testículo con capacidad indefinida para producir nuevos ovocitos (16). Es muy probable que estas células representen las migratorias descritas en la embriología.

PLANTEAMIENTO ACTUAL

Nos enfrentamos en los últimos años a un retraso en la edad de concebir, y con ello a una disminución progresiva en la reserva ovárica convertida hoy en la principal causa de infertilidad en la mujer.

Se han aducido varios motivos resumibles en:

1. Aumento en el nivel socio-económico.
2. Incorporación de la mujer al mundo laboral.

3. El mayor declive de la fertilidad a partir de los 30 años.
4. El pool de folículos declinaría con la edad, aunque de forma muy variable entre mujeres (17).
5. La diferencia existente entre la edad biológica y la ovárica, ya que difiere la cantidad con la calidad de los folículos. A mayor edad más anomalías genéticas y cromosómicos ovocitarias, pero esta norma no se respeta en todas (18, 19).

El coste de las medicaciones empleadas con todas las técnicas de RA, el disconfort en las pacientes, el riesgo de complicaciones asociadas a la estimulación y la posibilidad de fracasos previsibles, justifican la necesidad de lograr una información clínica relevante antes de iniciar los tratamientos (17).

Hoy día, cuando la seguridad y la relación coste/beneficio son la base de las técnicas de RA, no pueden aceptarse muy bajas o muy altas respuestas a la inducción.

Conocemos que el éxito reproductivo tras FIV depende de la edad. Por ello, esta per se, es un factor predictivo importante que deberá tenerse siempre presente como primer eslabón diagnóstico y pronóstico. La relación entre edad biológica y reserva ovárica puede ser muy variable, ya que esta está relacionada, tanto con la cantidad, como con la calidad del pool folicular que persiste.

Durante las dos últimas décadas se han propuesto numerosas hormonas y test como marcadores predictivos del pool restante, destinados a mostrar su aspecto cuantitativo, posible respuesta ovárica y éxito del FIV (18).

Muchos de ellos tras haber sido empleados en el diagnóstico predictivo de reserva, hoy son historia, sólo aportan un valor relativo a la propia edad de la mujer o su valor predictivo, o es muy deficiente o sigue pendiente de demostrar (20, 21).

Hoy sigue siendo preciso identificar dos grupos básicos de mujeres:

- **Aquellas relativamente jóvenes con reserva ya reducida.**
- **Aquellas mayores, por encima de 37 años (más aún de los 40), que aún poseen un potencial de reserva satisfactorio.**

De lograrse esta premisa, podrían individualizarse y optimizarse los tratamientos, con pautas distintas de inducción o recurriendo a otras técnicas mucho más eficaces como, la ovodonación, de forma que se obtengan los mejores resultados reproductivos.

El conocimiento, o la medición directa, del pool de folículos primordiales y primarios existente es imposible, pero se ha visto que la determinación de los antrales está relacionada con la cantidad de folículos primordiales que posee. Por ello su medición se con-

sidera uno de los aspectos cuantitativos del envejecimiento ovárico.

Faltan marcadores del aspecto cualitativo. El declive de la fertilidad relacionado con la edad no puede ser determinado con un test directo. Sólo midiendo la cantidad puede obtenerse información indirecta respecto de la calidad.

La respuesta a la estimulación en el FIV es otra vía para medir la cantidad. La baja respuesta se considera un signo de disminución de reserva, aunque esta puede estar mediada por otros factores, como obesidad e IMC, o por ciertos polimorfismos del receptor de la FSH (6).

LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA, SU EXPRESIÓN Y FACTORES QUE LA MODULAN

Se trata de una glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia de los *transforming growth factor* beta (13) que va ligada a un disulfuro, con un peso molecular de 140 KDa. El gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 19, en la banda 19p 13.3. Tiene una longitud de 2754 bp y está dividido en 5 exones. La parte 3' del exón 5 codifica la parte bioactiva de la molécula.

Su papel más fundamental es en la diferenciación

sexual masculina. Se expresa fuertemente en las células de Sertoli desde la semana 8, manteniéndose en altos niveles hasta la pubertad. Induce la regresión de los conductos de Müller encargados del desarrollo de las trompas, útero y parte superior de la vagina.

Se presenta precozmente en ovarios fetales desde la semana 36, expresándose en las células de la granulosa de los folículos.

Es casi indetectable al nacimiento, inicia su incremento entre los 2-4 años y continúa hasta la pubertad tardía. Posteriormente permanece estable, mostrando un declive progresivo durante toda la vida reproductiva hasta que empieza la pérdida de la reserva ovárica, reflejando así la disminución del pool folicular.

Es indetectable en menopausia (22, 12, 13). La correlación entre el pool y la HAM es tan estrecha que se la ha propuesto para la predicción de la menopausia (4, 23) (Figura 1).

Los valores circulantes son sólo la expresión de su origen ovárico, ya son indetectables a los 3-5 días de una anexectomía bilateral.

No se altera durante el ciclo (22), el embarazo, la supresión hipofisaria con agonistas de la GnRH o el uso de anovuladores, como acontece con la FSH, Inhibina B, estrógenos, etc. (13, 17) indicando que la actividad ovárica FSH independiente no cíclica persiste incluso cuando se suprime la secreción pituitaria de hormonas.

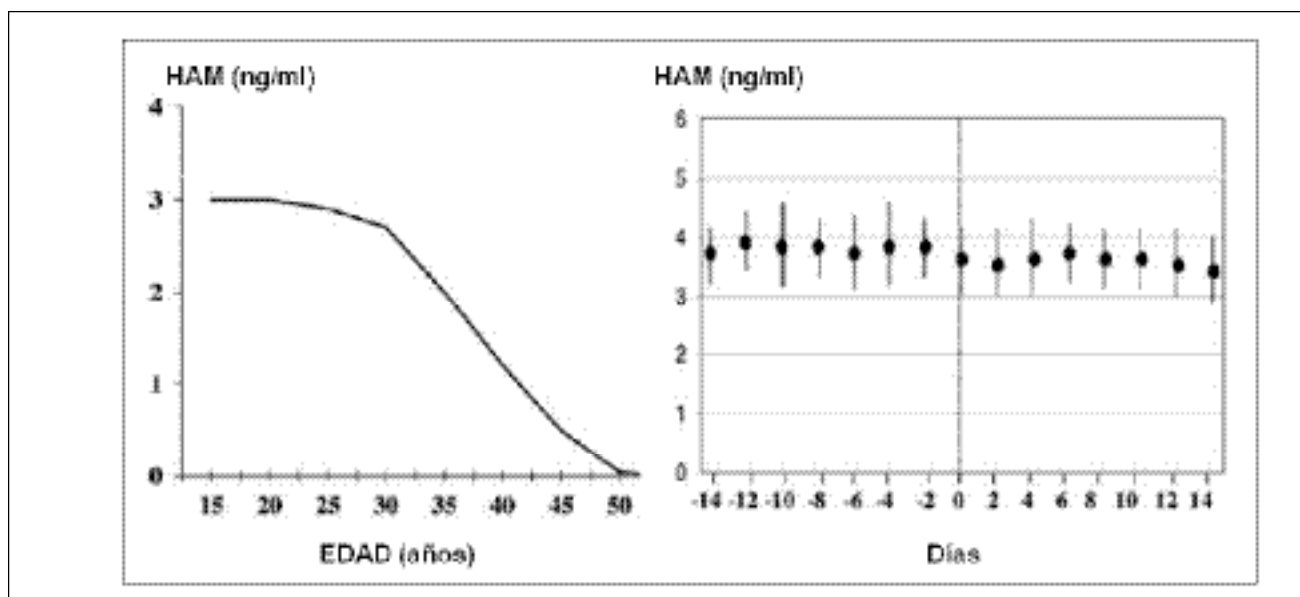


Figura 1

A la izquierda niveles medios de HAM en suero a lo largo de la vida. A la derecha valores de HAM en el ciclo menstrual. Día 0=día del pico de la LH. (Modificado de 22, 12, 13).

Las células de la granulosa de los folículos primordiales no la expresan pero sí la de los primarios y los antrales hasta un tamaño < 6 mm. (12, 13).

El 75% de los folículos secundarios la expresan, pero la máxima expresión se localiza en los folículos preantrales y antrales pequeños mencionados. En folículos mayores la HAM está producida sobretodo en las células cercanas al ovocito y en algunas de las células que rodean el antro (Fig.2).

Recientemente se ha demostrado que los ovocitos de los folículos preantrales tempranos, tardíos y pre-ovulatorios estimulan los niveles HAM mRNA en las células de la granulosa de forma que depende del grado de desarrollo del ovocito. Estos hallazgos sugieren que la regulación de la expresión de los genes de las células de la granulosa por parte del ovocito ocurre durante amplios periodos del desarrollo folicular y que la regulación ovocitaria de la expresión del HAM juega un papel en la coordinación intra e interfolicular del desarrollo de los folículos.

Continúa siendo expresada en los folículos en crecimiento hasta que estos alcanzan el tamaño y estado

de diferenciación (los 6 mm antes mencionados) cuando son seleccionados para la dominancia folicular por la acción de la FSH. No se expresa en folículos atresicos ni en las células tecales.

El efecto inhibitorio de la HAM sobre la sensibilidad folicular a la FSH probablemente juega un papel fundamental en el proceso de la selección folicular (Fig.3).

En ausencia de HAM (ratas carentes) los folículos primordiales son reclutados precoz y más rápidamente conduciendo a su rapidísimo agotamiento.

La reproducibilidad inter-cíclica de las mediciones de HAM ha mostrado ser más fiable que la FSH, Inhibina y recuento de folículos antrales (24, 25).

Indudablemente, los niveles de HAM sérica se correlacionan con el conteo de folículos antrales y por esto resulta ser un poderoso predictor de la respuesta ovárica a la estimulación con FSH exógena (1- 3).

Los mecanismos reguladores de la expresión de la HAM ovárica aún son desconocidos, pero la expresión del receptor de la HAM en las células de la granulosa sugiere que juegan un papel en la fisiología ovárica.

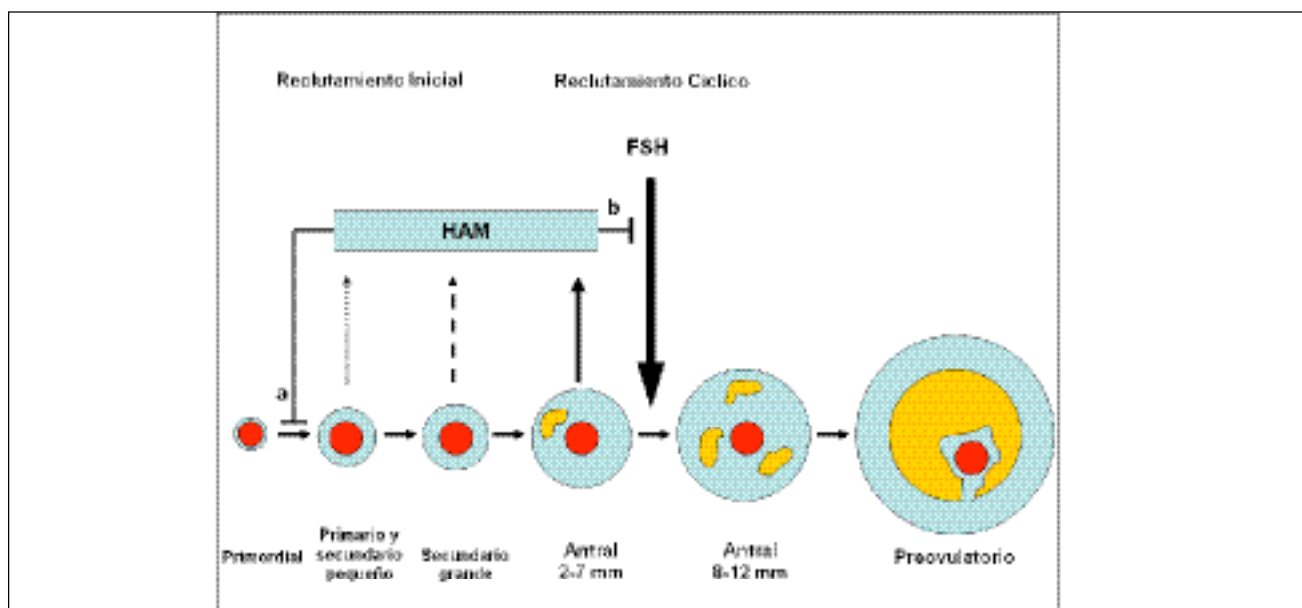


Figura 2

Función de la HAM en los dos compartimentos principales del desarrollo folicular. En rojo el ovocito. En azul la granulosa. En amarillo el líquido folicular. La HAM se expresa en folículos primarios pequeños y grandes (flecha entrecortada) y en antrales pequeños (flecha entera), siendo éstos los que contribuyen básicamente a sus valores séricos. El reclutamiento inicial tiene lugar como un proceso continuo, mientras el reclutamiento cíclico está conducido por un aumento en los niveles séricos de FSH al final del ciclo menstrual previo. Los efectos inhibitorios del HAM se muestran (a) en el reclutamiento inicial de folículos primarios del pool de folículos primordiales restantes y (b) sobre la sensibilidad de los folículos antrales a la FSH (Modificado de 21)

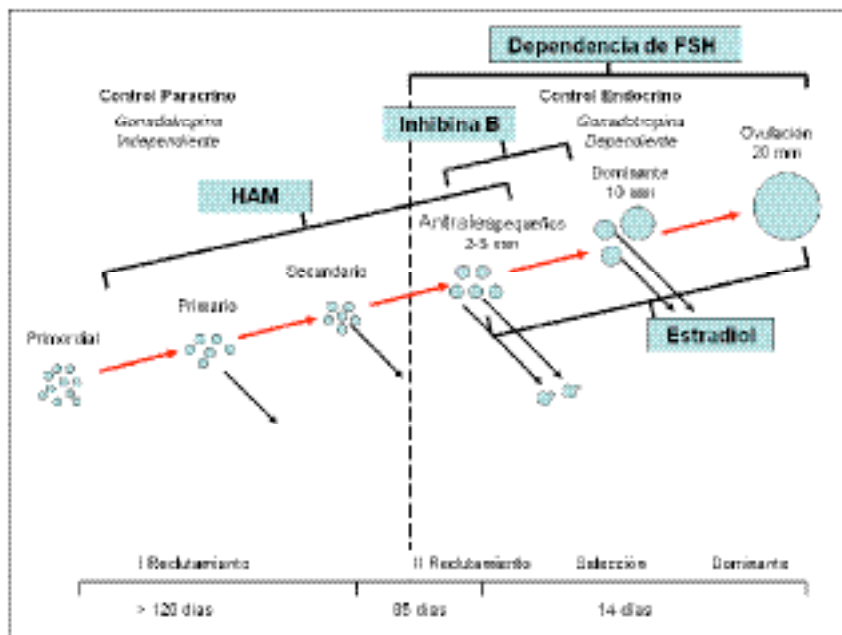


Figura3

Expresión de la HAM durante toda la foliculogénesis y su relación con la FSH, inhibina B y estradiol. Al contrario de otros marcadores ésta refleja el número de folículos primordiales y en desarrollo inicial. FSH, E2, e Inhibina están conectadas por feedbacks negativos. Por ello, solo son un reflejo indirecto del número de folículos antrales (Modificado de 21)

LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA. SUS RECEPTORES

Ejerce sus efectos biológicos a través de un sistema heteromérico de receptores transmembrana consistentes en receptores serina/treonina quinasa ligados a membrana simple, llamados tipo I y tipo II. El tipo II llamado HAM RII comparte especificidad de ligandos y el tipo I regula señales inhibitorias cuando es activado por el tipo II. Estos receptores se expresan en los órganos diana para la HAM: las gónadas y las células mesenquimales adyacentes a los conductos de Müller.

El gen humano para el HAM RII se localiza en el cromosoma 12 y está formado por once exones, distribuidos en 8 pares de kilobases.

Se localiza en el mesénquima alrededor de estos conductos y el anillo urogenital tanto del hombre como de la mujer. La pérdida de la función en el receptor tipo II, así como en los ligandos HAM causan la persistencia de los conductos Müllermanos. No está clara la identidad de los receptores tipo I, especialmente en las gónadas, se han descrito ya tres receptores (ALK2, ALK3 y ALK6).

EL PAPEL DE LA HAM EN LA FISIOLÓGÍA DEL OVARIO

La activación de los folículos primordiales y su desarrollo están regulados, tanto por factores internos positivos, como negativos.

Esta hormona actúa como un regulador negativo de los estadios iniciales del desarrollo folicular (Fig.4).

Es capaz también de inhibir al folículo en crecimiento FSH dependiente. Este efecto es el resultado de una reducción en la proliferación de células de la granulosa y concuerda con estudios *in Vitro* que mostraron que la administración exógena de HAM reduce la expresión de aromatasa y el número de receptores LH en cultivos de células de granulosa.

En base a estas observaciones, se ha sugerido que la HAM sería uno de los factores involucrados en la respuesta de los folículos ováricos a la FSH durante el reclutamiento ovárico (Fig.4).

Algunos estudios han mostrado que es capaz de bloquear la proliferación de las células granulosa-luteinizadas humanas *in vivo*. Además la concentración en el líquido folicular es inversamente proporcional a

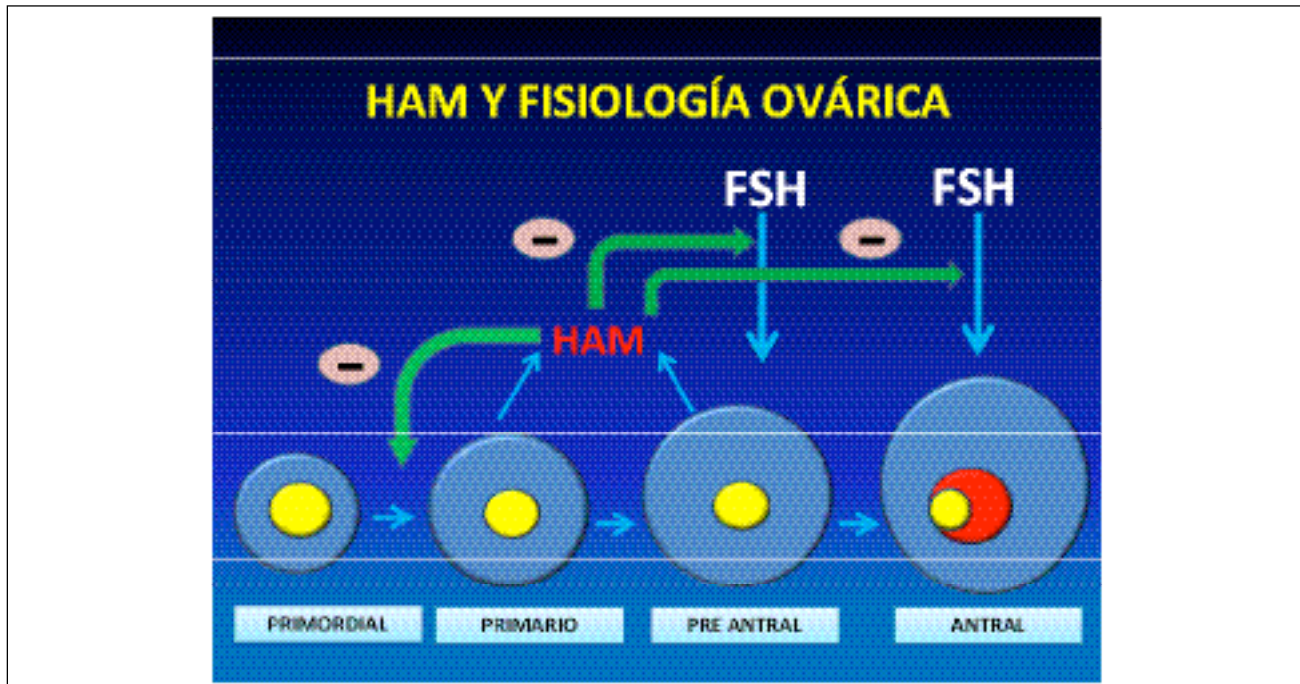


Figura4

La HAM inhibe el desarrollo desde folículos primordiales hasta los pre antrales de pequeño tamaño (< 6mm) (Modificado de 12, 22).

los índices mitóticos de las células de la granulosa in vivo. Esto sugiere que existiría un rol autocrino de la HAM sobre la maduración de los folículos.

Muy recientes investigaciones en primates (26) empleando antagonistas de la GnRH y del VEGF (vascular endothelial growth factor) han mostrado que esta hormona probablemente actuaría a través de este factor vascular o bien que ambos estarían interconectados.

Cuando se han estudiado ratas homocigóticas sin actividad HAM se ha observado que disponen de más folículos preantrales y antrales pequeños en crecimiento y su pool de folículos primordiales se agota mucho antes. Los heterocigóticos disponen de una reserva intermedia.

CRITERIOS DE BAJA RESPUESTA

Entre un 2 y un 30% de las mujeres que se inducen resultan en una baja respuesta.

El porcentaje entre la población varía con la edad (mayor en mujeres de más edad), con la definición de baja respondedora aceptada en el grupo a tratar y con la patología pre-existente (endometriosis, cirugías, etc.)

Existen numerosos criterios de baja respuesta, se-

ñalamos los que hoy día se consideran realmente de interés clínico (6):

1. La cancelación de ciclos de inducción previos por baja respuesta.
2. Un número de folículos dominantes el día de administración de la HCG o de la punción limitado. Se estima entre <3 y <6 entre ambos ovarios.
3. Número de ovocitos recuperados el día de la punción. La literatura varía entre menos de <3 y < 7 (27). Es uno de los criterios más empleados. Obtención de < 5 ovocitos en los programas FIV (17).
4. Dos o varios de estos criterios.

Se emplee el criterio que se emplee estas pacientes tienen definitivamente menos índices de gestaciones que mujeres de idéntica edad normo respondedoras.

EFICACIA EN LA PREDICCIÓN DE LA BAJA RESPUESTA

Una predicción de la baja o nula respuesta tendría un enorme impacto clínico ya que permitiría:

- * Aconsejar el tratamiento en aquellas mujeres con alto riesgo de cancelación, baja o nula respuesta

(28). Disponer de medios para la correcta información de riesgos/beneficio del tratamiento.

- * Optimizar las estrategias de inducción empleando regímenes apropiados. Ajustar dosis de FSH independientes de edad y del IMC (29-31).
- * Contribuiría a disminuir el número de cancelaciones.
- * Evitaría riesgos quirúrgicos.
- * Jugaría un papel central en mujeres jóvenes bajas respondedoras.
- * Jugaría un papel central en ovodonadoras con buena respuesta y mala calidad ovocitaria.
- * En mujeres de edad avanzada ayudaría a identificar aquellas que sí dispondrían oportunidades si se demostrara que es de esperar una respuesta normal a la inducción (17).
- * Eliminaría costes innecesarios al sistema sanitario.
- * Eliminaría el estrés psicológico resultante de la ansiedad en la esperanza de concebir y del fracaso subsiguiente, así como desagradables reacciones con el médico.

Entre todos los marcadores del estatus folicular (edad, FSH basal, inhibina B, RFA, volumen ovárico, test dinámicos y realización de un FIV-TE), hoy se le concede el máximo interés debido a su fiabilidad, seguridad, predictor reproductivo de la reserva y éxito del FIV. Una de sus mayores ventajas con respecto a hormonas y test dinámicos sería la ausencia de cambios cíclicos.

Lamentablemente, y esto es importantísimo (3,13), el valor predictivo de la HAM en la baja respondedora no es absoluto, tiene falsos positivos y negativos. Especialmente los casos de falsa positividad pueden tener consecuencias muy negativas para la pareja ya que pueden llevar a una información incorrecta para iniciar una FIV. Además es bien conocido que casos de baja respuesta logran quedar gestantes (33, 34) en particular las mujeres jóvenes (35, 36).

Que significan valores de HAM bajos antes de la FIV.

Que es muy probable que el ciclo sea cancelado, que se produzca una muy baja respuesta con resultados de no transferencia o con índices de éxito muy reducidos.

Se trata de un grupo de pacientes de muy difícil manejo, pues se conoce existe entre un 10 y un 20% de casos de falsa positividad, es decir la HAM no debería emplearse para excluir casos de FIV (6, 37).

Cuando se ha pretendido emplear con el fin de in -

tentar no recurrir a procedimientos de RA se han usado valores de corte para identificar a este grupo entre 0,70 y 0,75 ng/ml, que clasifican, con una sensibilidad del 75%, las bajas respondedoras, sin embargo la prevalencia de mujeres jóvenes con estos valores o inferiores y que pueden responder no es despreciable (15%).

Por ello se ha propuesto que sólo sean rechazadas aquellas mujeres con valores inferiores a 0,1-0,35 ng/ml (38, 39), por supuesto un límite de corte realmente bajísimo.

Cuando se ha pretendido emplear con el fin de individualizar el tratamiento no se ha demostrado beneficio alguno. El empleo de muy altas dosis de gonadotropinas solas, con agonistas o antagonistas está en plena discusión (40, 41).

Que significan valores normales de HAM antes de la FIV

Podría anticiparse que probablemente serán normo respondedoras con buen pronóstico. Incluso podrían proponerse protocolos de inducción con dosis bajas de gonadotropinas.

Que significan valores altos de HAM antes de la FIV

Probablemente son pacientes con riesgo de alta respuesta y SHO. Deberían ser informadas.

Sin duda son los casos que se beneficiarán de protocolos individualizados de tratamiento (empleo de bajas dosis de FSH y antagonistas. Además se beneficiarán de uso de agonistas para desencadenar el pico de la LH que prácticamente elimina el riesgo de SHO.

A- Valores de referencia

Es escasa la literatura que muestra valores límite de HAM que separen mujeres de buen y mal pronóstico. Serían de desear no curvas ROC, como las que aportan, sino valores cuantificados y éxito correspondiente. Sería de desear, igualmente, valores de referencia en idénticas unidades (emplean pmol/L; ng/mL; ugr/L; etc).

Ejemplos:

- Una media cuyo límite es 2,7 ng/mL(42).
- Un límite de 18 pmol/l (2,54 ng/mL) para predecir el embarazo.
- Un límite de 4,9 pmol/L (0,69 ng/mL) discriminaría entre ciclos que se cancelan y evolucionan (8, 22)
- Un límite de 8,1 pmol/L (1,13 ng/mL) predeciría la baja respuesta en un ciclo FIV siguiente con

una sensibilidad del 80% y especificidad del 14% (9).

- Teniendo en cuenta que las formas extremas de respuesta ovárica, baja e hiperestimulación, se asocian con una calidad ovocitaria mala, se decidió dividir a las pacientes empleando el percentil 25 (1,65 ng/mL) y el 75 (4,54 ng/mL) para identificar la cohorte normal (1,66 - 4,62 ng/mL) (19) (Tabla 1).

Todo ello es trascendental, pues estudios prospectivos en grupos de pacientes seguidas entre 1 y 7 años mostró que el recuento de folículos antrales (RFA), el nivel de FSH y el de inhibina B no variaron, mientras que la HAM disminuyó un 38% (42).

Estos resultados coinciden con recientes investigaciones en las que la HAM ha sido determinada para estimar su valor en función de la edad (23). Se observó una buena correlación entre edad en la menopausia y declive de esta hormona, apoyando la hipótesis de que esta predice el comienzo de la menopausia.

Puede concluirse que, comparado con otros marcadores, refleja mejor el declive continuo del pool con la edad (43). Este declive está ya presente, unos trece años, antes de que aparezcan los cambios clínicos.

B- Eficacia de respuesta a la inducción

La primera publicación como marcador de respuesta ovárica a las gonadotropinas data del año 2002

(1) y mostró que valores altos se asociaban con una superior captación de ovocitos.

Esto ha sido confirmado en estudios prospectivos y retrospectivos (2, 3, 8, 10, 12, 17, 22).

La misma literatura muestra que es superior en la predicción de la respuesta ovárica a la edad, FSH, estradiol e inhibina, mientras que sería semejante al RFA. (44). Incluso se afirma, con razón, que ésta es un marcador directo de la reserva ovárica, mientras que el resto de hormonas lo son indirectas (28).

Un reciente meta análisis sobre 13 publicaciones (6) ha señalado que la sensibilidad diagnóstica para el conjunto de marcadores varía entre el 40% y el 91% y la especificidad entre el 64% y 48%, pero no hubo diferencias evidentes de que fuera mejor predictor que el RFA, aunque sí, con el resto de marcadores.

La HAM tendría la ventaja de no mostrar variaciones cíclicas, por ello considera debería determinarse en todos los ciclos previamente al inicio de la estimulación.

C- Eficacia como predictora de la FIV

Durante la estimulación los niveles de HAM se correlacionan positivamente con el número de folículos antrales pequeños, pero no de los grandes, y con los valores de inhibina B. Estos niveles disminuyen gradualmente durante la hiperestimulación, probablemente reflejando la reducción dramática en el número de folículos antrales pequeños, confirmando así la es-

Tabla 1

*Comparación de datos demográficos y detalles de la estimulación ovárica controlada (HOC) con respecto a valores basales de HAM. Valores de media ± desviación estándar HAM ng/ml; estradiol (E2) el día de la ovulación. FSH y LH el día +3; *P<0.05 versus grupo 2 y **P <0.001 versus grupo 3; ***P < 0.05 versus otros grupos; ****P < 0.001 versus otros grupos; *****P < 0.001 versus grupo 3. (Modificado de 19)*

	Grupo 1 HAM < 1,66	Grupo 2 HAM 1,66-4,52	Grupo 3 HAM > 4,52
Edad (años)	34,8±3,7*	32,0±4,6**	30,5±4,4
Esterilidad (años)	6,0±5,2***	3,35±2,5	3,4±2,3
N. Ciclos	2,2±1,8	1,9±1,3	2,0±1,5
FSH (UI/ml)	10,5±3,8*****	7,7±2,1	6,9±2,0
LH (UI/ml)	5,7±2,6	5,8±2,5	5,8±2,9
Dosis (UI)	2396±790****	1712±623**	1449±439
Duración (días)	9,6±1,8	9,7±1,7	10,3±2,4
Endometrio (mm)	9,9±1,3	10,2±1,9	10,2±1,8
E2 (pg/ml)	802,6±377,8*****	1279,5±630,9**	1728,8±912,2
N. Ovocitos	4,6±3,1****	9,1±5,1*****	12,9±5,7
N. Ovocitos Metafase II	4,0±2,8****	7,4±4,1**	10,4±5,1

casa expresión del HAM cuando los folículos son grandes. Parece pues (28) que no deben determinarse sus valores durante la estimulación.

Estudios prospectivos en mujeres sometidas a FIV comparando hormonas, folículos antrales, ovocitos recuperados y éxito gestacional han mostrado que los ovarios de las pacientes normo respondedoras con HAM alto tenían un número de folículos antrales significativamente mayor, y que los valores séricos de HAM se correlacionaban con folículos antrales, folículos recuperados, edad, inhibina B y FSH.

Estos resultados hacen suponer que su determinación en mujeres normales permitiría, aunque se desconoce el tiempo, conocer el pronóstico reproductivo para años posteriores, lo cual sería de enorme interés en la situación actual de la prolongación de la edad para la primera gestación.

Igualmente los valores de HAM fueron predictivos en el éxito del FIV, mucho más que la edad, la FSH (45), la inhibina B o el estradiol.

Estudios retrospectivos han mostrado que valores de HAM de 1,1 pmol/L se asociaron con fallo total de FIV. Lamentablemente estos valores son demasiado bajos.

Estos hallazgos se han confirmado en estudios prospectivos. Usando un índice de corte de 1,13 ng/ml, la HAM predijo la reserva con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 14%.

Se ha observado que los valores de HAM fueron 10 veces inferiores en ciclos cancelados.

Semejante ocurre con los datos referentes a índices de gestaciones en la FIV.

Varios trabajos han intentado hallar un valor de corte que permitiera diferenciar aquellas con posibilidad/imposibilidad de gestación (7, 46, 47, 48).

Un grupo de 57 mujeres no seleccionadas sometidas por primera vez a FIV, fueron divididas en 3 grupos según valores séricos, edad, IMC, FSH y RFA (17) (Tabla 2).

Se observó una correlación significativa en casos con concentraciones extremas llegando a afirmarse que sería plausible que en un futuro próximo, tanto la FSH, LH, Estradiol basal, pudieran ser reemplazados por esta determinación. Hay autores que ya lo recomiendan (28).

Un límite de corte de 1,0 ng/ml tendría una sensibilidad del 16% y una especificidad del 67% para baja respuesta. La combinación de baja concentración sérica y baja respuesta al FIV reflejaría sin duda un mal pronóstico.

A pesar de su extraordinario interés, esta por definir el umbral mínimo que debe ser aceptado para considerar baja respuesta y no tener que recurrir a FIV-TE. Una reciente publicación (49) muestra que induciendo a pacientes por bajo de estos umbrales existe un índice de cancelaciones muy alto, casi del 20%, en otro 20% no se obtuvieron embriones para transferir, pero en aquellas transferidas aún se lograron un 35% de embarazos.

Sin embargo, La opinión mayoritaria cree que no es posible establecerlo (2, 3, 8, 10, 19, 47, 54). La respuesta no fue la esperada, pues la HAM, como el RFA, solo valoran el pool de folículos sensibles a la FSH que queda.

Estas investigaciones muestran, y con mucha lógica, que los resultados dependen de numerosos otros parámetros, muchos de ellos sin relación directa con la HAM. Así:

- El RFA precisa de ecografías azevados así como disponer de ecógrafos de alta resolución. Entrarían aquí las nuevas tecnologías 3D-4D por nosotros empleadas y a penas difundidas (18).
- Sin embargo, y en pro de la situación actual, se ha observado que el RFA realizado al inicio del ciclo por varios ecografías, tiene escasa variabilidad inter-observadores, lo mismo que cuando se ha realizado en varios ciclos consecutivos (54).
- Otros factores pronósticos fundamentales sin rela-

Tabla 2

Demografía de las pacientes, valores basales de FSH, HAM, y RFA. Los valores están representados \pm SD. NS = No significativo; RFA = Recuento de folículos antrales. (Modificada de 17)

	Baja respuesta (n = 15)	Respuesta normal (n = 134)	Alta respuesta (n = 16)	P
Edad (años)	35,6 \pm 1,8	32,3 \pm 3,9	31,1 \pm 3,2	.0005
IMC (kg/m ²)	24,7 \pm 3,6	23,9 \pm 3,3	24,3 \pm 2,8	NS
FSH (UI/ml)	9,4 \pm 4,3	7,7 \pm 2,0	6,9 \pm 1,5	.11
HAM (ng/ml)	0,91 \pm 0,55	3,04 \pm 2,06	5,56 \pm 2,85	<.0001
RFA (n)	5,4 \pm 3,2	12,5 \pm 6,7	16,4 \pm 7,4	<.0001

ción con la HAM son la calidad embrionaria, la técnica de la transferencia, la receptividad endometrial, etc (54).

Por ello se ha llegado a proponer (6) que sólo conociendo la respuesta tras varios ciclos consecutivos de estimulación, podría sospecharse la capacidad real reproductiva. Sin duda esta aseveración sería de un coste económico inaceptable.

Hasta la actualidad sólo existe un trabajo que la relaciona con la natalidad (30). Se describe un dramático aumento a medida que los valores fueron mayores.

En tanto en cuanto, no se dispongan de valores de referencia internacionalmente aceptados, pueden emplearse los siguientes (Tabla 3).

Tabla 3

Valores de referencia según categoría predictiva

CATEGORÍA PREDICTIVA	VALORES
RESPUESTA NULA	< 1 pmol/L
RESPUESTA REDUCIDA	≥ 1 y < 5 pmol/L
RESPUESTA NORMAL	≥ 5 y < 15 pmol/L
ALTA RESPUESTA	≥ 15 pmol/L

D- Eficacia como predictora de la baja respuesta

Numerosos autores han investigado su utilidad en la predicción de la baja respuesta (Tabla 4).

Los rangos de sensibilidad y especificidad oscilan entre el 44-97% y 41-48% respectivamente. No todos muestran una sensibilidad (>0,75) y especificidad (> 0,14) óptimas (Tabla 5).

E- Eficacia como predictora de la calidad ovocitaria

Se ha descrito su correlación con la calidad ovocitaria (7, 19, 42, 96) y con la morfología embrionaria (42). Los niveles serían un potente predictor, tanto del pool, como de la calidad ovocitaria (19). Valores extremos confirmarían estos asertos:

Señalan que:

- Los valores medios en edad reproductiva serían $3,39 \pm 2,11$ ng/ml, con desviaciones de 0,13 a 10,37 ng/ml.
- Los valores medios en ciclos transferidos serían de $3,46 \pm 2,24$ ng/ml.
- Los valores en aquellos casos en donde no hubo transferencia (ciclos cancelados) fueron mucho menores (media de $1,15 \pm 1,28$ ng/ml).

Tabla 4

Sensibilidad (S), Especificidad (Esp) y definición de baja respuesta del HAM en la predicción de la baja respuesta a la estimulación con gonadotropinas (Modificado de 13)

Autor	n	Diseño	Corte	S %	Esp %	Baja Resp.
Van Rooij et al.	119	Prosp	0,3 µg/l	60	89	<4
Muttukrishna et al. (2004)	69	Prosp	0,1 ng/ml	87,5*	72,2*	<4 ó cancelación
Muttukrishna et al. (2005)	108	Retro	0,2 ng/ml	87	64	4
Tremellen et al. (2005)	75	Prosp	8,1 pmol/l	80	85	4
Peñarubia et al. (2005)	80	Prosp	4,9 pmol/l	53*	96*	cancelación
Ebner et al. (2006)	141	Prosp	1,66 ng/ml	69	86	<4
Hıçcıoğlu et al. (2006)	50	Prosp	0,25 pg/ml	90,9	90,9	<5
La Marca et al. (2007)	48	Prosp	0,75 ng/ml	80	93	<4 ó cancelación
Fréour et al. (2007)	69	Prosp	1,3 µg/l	44	100	<6
Smeenk et al. (2007)	80	Prosp	1,4 µg/l	62	73	4
McIlveen et al. (2007)	84	Prosp	1,25 ng/ml	58	75	4
Kwee et al. (2007)	110	Prosp	1,4 µg/l	76	86	<6
Nakhuda et al. (2007)	77	Prosp	0,35 ng/ml	90,1*	81,8*	cancelación
Lekamge et al. (2007)	126	Retro	14 pmol/l	73	73	4
Nelson et al. (2007)	340	Prosp	5 pmol/l		75 ¹	2
Gnoth et al. (2008)	132	Prosp	1,26 ng/ml	97	41	4
Nardo et al. (2008)	165	Prosp	1,0 ng/ml	87	67	4 día 8
Jayapakistan et al. (2008)	135	Prosp	0,99 ng/ml	100	73	<4 ó cancelación

Tabla 5

HAM como marcador de la respuesta ovárica en el control de la estimulación. Comparación con otros predictores. R= Correlación entre HAM sérica y número de ovocitos recuperados. = Mejor que. X= peor que. = = igual que (Modificado de 13).

Autor	n	R con ovocitos*	HAM RFA	mejor que Vol Ov.	D+3 FSH	D+3 E2	D+3 inhB	Edad
Seifer et al. (2002)	107	0,48			✓	✓		
Van Rooij et al. (2002)	130	0,57	=		✓	✓	✓	✓
Fanchin et al. (2003a, b)	93	0,43						
Muttukrishna et al. (2004)	69	0,69			✓		✓	
Hazout et al (2004)	109	0,38			✓	✓	✓	✓
Muttukrishna et al. (2005)	108	0,5	=		✓			
Eldar-Geva (2005)	56	0,64	X		✓		✓	
Silberstein et al. (2006)	257	0,33			✓			
Fiçicioglu et al. (2006)	50	0,56	✓		✓	✓		✓
Lekamge et al. (2007)	126	0,34	=					
La Marca et al. (2007)	48	0,7						
Kwee et al. (2007)	110	0,63	X	✓	✓			✓
Nakhuda et al. (2007)	77	0,63			✓			
McIveen et al. (2007)	84	0,78	✓	✓	✓		=	✓
Nelson et al. (2007)	340	0,71			✓			✓
Elgindy et al. (2008)	33	0,88	=	✓	✓			
Lie Fong et al. (2008)	125	0,47						
Jee et al. (2008)	59	0,53					X	
Jayap rakan et al. (2008)	135	0,47	=	✓	✓	✓		✓
Wunder et al. (2008)	276	0,35			✓		X	

Distinguen tres grupos de pacientes:

Grupo 1: valor menor de 1,66 ng/ml.

Grupo 2: de 1,66 a 4,54 ng/ml.

Grupo 3: más de 4,54. ng/ml.

* El grupo uno necesitó mucha mayor cantidad de gonadotropinas, se obtuvieron menos ovocitos y los valores de estradiol sérico fueron inferiores.

* La cancelación de ciclos estuvo fuertemente correlacionada con estos niveles bajos.

* Valores por bajo de 1,66 ng/ml y por encima de 4,62 mostraron ovocitos de peor calidad.

La calidad (19) fue estudiada microscópicamente en las blastómeras determinando las anomalías, granulaciones oscuras centrales, vacuolizaciones y agregación del retículo endoplasmático liso.

* Respecto de los resultados en la fecundación, la posterior evolución hasta blastocisto y la morfología, los grupos uno y tres no se vieron afectados por la concentración sérica de HAM. Sin embargo, la calidad ovocitaria fue muy superior en el grupo dos (Tabla 6).

Aproximadamente la mitad de los ovocitos procedentes de pacientes con HAM normal, no estaban

Tabla 6

Número y calidad de los ovocitos con relación a distintos niveles de HAM. PVS = Espacio perivitelino; REL = Reticulo endoplasmático liso; *P< 0.05 versus grupo 1; **P< 0.01 versus grupo 3; ***P< 0.01 versus otros grupos; ****P< 0.001 versus otros grupos (Modificada de 19).

	Grupo I HAM < 1,66	Grupo II HAM 1,66-4,52	Grupo III
N. Ovocitos	155	627	462
Meta fase II Ovocitos	139 (89,7)	538 (85,8)	390 (84,4)
normales	47 (33,8)	242 (45,0)***	139 (35,6)
Anomalías	92 (66,2)	296 (55,0)	251 (64,4)
Granulación			
Central	43 (46,7)***	88 (29,7)	75 (29,9)
Vacuolización	9 (9,8)	39 (13,2)**	13 (5,2)
REL	4 (4,4)	5 (1,7)**	16 (6,4)
Incorporación	14 (15,2)****	61 (20,6)	85 (33,8)
Cuerpos refractarios	7 (7,6)	77 (26,0)***	39 (15,5)
Gránulos en EP	7 (7,6)	13 (4,4)	8 (3,2)
Anomalías múltiples	8 (8,7)	13 (4,4)	15 (6,0)

afectados en comparación con sólo un tercio en las bajas y altas respondedoras.

La posible explicación podría estar en que, como consecuencia de que la HAM se produce en las células de la granulosa en estadios foliculares tempranos, valores bajos se asocian con fallo en la expresión de las células de la granulosa y así podría lesionar de forma irreversible al gameto. Esto está en línea con los hallazgos de que el rasgo negativo predominante en el grupo de HAM bajo es la granulación central oscura del citoplasma, un fenómeno que se piensa acontece precozmente en la maduración ovocitaria.

A pesar de que las inclusiones citoplasmáticas (excepto la vacuolización) que no alteran el desarrollo posterior, fueron las anomalías más frecuentes en el grupo 2. En el grupo 3 lo ha sido la agregación del retículo endoplasmático. Esto refuerza publicaciones recientes que denotan la relación entre apilamientos de retículo endoplasmático y mayores niveles de estadiol.

* Silberstein (42) encuentra embriones de mejor morfología y comportamiento en la división en pacientes con HAM \geq de 2,7 ng/mL comparadas con valores menores.

* En este aspecto, recientemente (55) se han relacionado los niveles de esta hormona y la inhibina B con el número y calidad de ovocitos inmaduros obtenidos tras la administración del HCG. Ambas hormonas correlacionaron perfectamente con la inmadurez, indicando que serían buenos predictores para determinar en ciclos FIV la calidad ovocitaria obtenida.

Las escasas investigaciones existentes no parecen mostrar la misma relación que se observa entre concentración de HAM en líquido folicular (ver después) con los valores en sangre periférica.

La primera investigación (42) si la halló, y pudo discriminar entre los de alto y bajo potencial de implantación. En consecuencia, lo que se observó fue capacidad de implantación, pero no índice de embarazos.

No se ha hallado una correlación consistente entre HAM, morfología embrionaria e índice de aneuploidias embrionarias (56). No está pues evidenciado que sea un marcador de calidad.

La mayoría de estudios que la han relacionado para predecir la gestación tras FIV, indican que no es consistente. Sólo tres investigaciones prospectivas (46, 48) o retrospectiva (39) han mostrado una correlación positiva, pero el número de casos investigado era pequeño.

Sólo ha aparecido una publicación que relacione valores HAM e índice de nacimientos tras FIV (29),

observando que éste era inmensamente mayor en aquellas con valores basales altos. Sin embargo, sólo fue estadísticamente significativo para valores $< 7,8$ pmol/l, por encima de estos valores no hubo diferencias.

Por tanto la HAM no parece predecir entre embarazo y no embarazo, simplemente parece identificar aquellas con baja o alta probabilidad de gestación, un hecho que está, sin duda, relacionado con la buena correlación existente entre los valores basales de HAM y el número de ovocitos que se recuperan (29,30).

En resumen, los aspectos cualitativos ovocitarios y embrionarios no pueden predecirse mediante estas determinaciones.

A pesar de lo narrado, lo más reciente existente, estos resultados no han sido confirmados (54, 57), incluso mucho más recientemente e importante, tampoco se ha demostrado relación alguna con el índice de aneuploidias embrionarias (57).

La predicción de este aspecto cuantitativo tan fundamental esta hoy pues en plena controversia.

LA HAM COMO MARCADOR DE LA RESERVA OVÁRICA EN LA MUJER DE EDAD AVANZADA

Con el avance de la edad existe una disminución en la función reproductiva, debido a la reducción de la reserva folicular y a la propia calidad ovocitaria.

Hasta el momento, los marcadores más empleados han sido el incremento de la FSH, la disminución de inhibina B y el RFA. La HAM es el más novedoso.

Cuando se han estudiado estos valores en espacios de tiempo de hasta 7 años, se ha observado una reducción del 40% del HAM, que no se correlacionó con FSH, inhibina B y RFA. La HAM fue el único marcador que mostró una disminución longitudinal en tiempo.

En relación con otros marcadores, la HAM refleja mejor el continuo declive del pool ovocitos/folículos. La disminución del HAM con el aumento de la edad aparece antes que otras variables, indicando que probablemente, sea el mejor marcador de la edad ovárica y la transición a la menopausia.

IMPORTANCIA DE LA HAM EN DISFUNCIONES OVÁRICAS

Estudios de HAM a lo largo de la vida, han mostrado que en circunstancias fisiológicas en que las gonadotropinas están disminuidas (embarazo) o patoló-

gicas (hipofisectomía, fallo hipotálamo-hipofisario) no se modifican sus valores circulantes. La placenta tampoco altera a esta hormona, demostrando que el reclutamiento folicular inicial no está abolido en el embarazo.

Se ha sugerido así, que su determinación aportaría información en la valoración diagnóstica del hipogonadismo secundario.

Se ha valorado en casos de amenorrea hiper gonadotrópica (FOO) e hipo gonadotrópica (amenorrea funcional hipotalámica). Los valores son normales en esta segunda, lo que indica que el reclutamiento folicular inicial no está abolido e indetectables o muy bajos en el 83% de los FOO's. De hecho se ha empleado esta hormona para identificar el FOO incipiente en mujeres jóvenes eumenorreicas con hiper gonadotropismo moderado, ya que esta hormona precede al comienzo de las irregularidades cíclicas.

Es por ello que tiene un inmenso campo diagnóstico en mujeres tratadas con quimio o radioterapia, operadas de ovarios o endometriosis.

Mención especial merece el SOP, estas pacientes muestran un desarrollo folicular incrementado, comparado con mujeres normales.

Se aprecia un aumento de la síntesis por las células de la granulosa dos a tres veces superior, lo que sugiere que el desarrollo alterado folicular ya está presente en la infancia y pubertad.

El incremento sería debido pues a:

- Acumulación excesiva de folículos antrales.
- Aumento de la secreción de HAM por las células de la granulosa de éstos.

Los valores parecen estar en relación con la severidad del síndrome, ya que son más altos en aquellas insulin-resistentes y en las amenorreicas. Quizás La HAM juegue un rol en la anovulación de la patología del síndrome.

La administración de metformina se asocia con reducción de los valores, lo que sugiere que podría ser empleada para comprobar la eficacia del tratamiento.

La obesidad se asocia a reducción de la fertilidad y a abortos incluso en aquellas con ciclos ovulatorios. Éstas muestran valores inferiores de inhibina B y HAM, a pesar de disponer de recuento de folículos antrales normales. Pare que se debe a factores intrínsecos de la obesidad no relacionados con la reserva ovárica.

Finalmente, se ha sugerido una reducción de la reserva en fumadoras (58) consumidoras de alcohol (17), según la raza y la etnia (59).

PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA CUANTITATIVA OVÁRICA EN RA

Es predictiva de la alta respuesta a FSH, por lo que serviría como un test para predecir la aparición del síndrome de hiperestimulación (SHO).

Se conoce la existencia de una relación dosis/respuesta entre la HAM y la respuesta ovárica a la FSH, lo que lleva a la hipótesis que una alta respuesta a la inducción resultaría de la existencia de concentraciones basales altas de HAM.

Son escasos los trabajos existentes en este sentido (Tabla 7).

Se han publicado 4 estudios prospectivos (17, 29, 47, 54, 60) (Tabla 8).

Se ha descrito que sería (60, 17) igual de predictiva que el estradiol y RFA y mejor que la edad el IMC el día de la administración de la HCG para identificar mujeres que lo desencadenarán y que el valor de referencia sería de 3,5 ng/ml. Valores basales de HAM predecirían el SHO con una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 81,3% para un límite de corte de 3,36 ng/ml lo que sugiere que la respuesta aumen-

Tabla 7

Valores basales de HAM en mujeres con respuesta normal, respuesta alta en control de estimulación ovárica y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Respuesta excesiva cuando se recuperaron: A 18; B 20; C 16; D 21 ovocitos (Modificado de 13).

Autor	Diseño	n	HAM Valores medios Respuesta normal	Respuesta excesiva	SHO
Tremellen et al. (2005)	Prosp	75	15,47 pmol/l	21,53 pmol/l ^a	
Eldar-Geva et al. (2005)	Prosp	56	14,1 pmol/l	37,8 pmol/l ^b	
Nakhuda et al. (2006)	Retro	30	0,63 ng/ml		3,6 ng/ml
La Marca et al. (2007)	Prosp	48	5,98 ng/ml	10,13 ng/ml ^c	
Nelson et al. (2007)	Prosp	340	10 pmol/l	27 pmol/l ^d	
Nardo et al. (2008)	Prosp	165	3,04 ng/ml	5,56 ng/ml ^b	

Tabla 8

Valores de corte de HAM para la predicción de la alta respuesta y SHO. Respuesta excesiva cuando se recuperan a: más de 20; b ≥ 21 ovocitos (Modificado de 13)

Autor	n	Diseño	Corte	S (%)	Esp (%)	Predicción alta respuesta	Predicción SHO
K wee et al. (2007)	110	Prosp	5 mcg/l	53	91	✓ ^a	
Nelson et al. (2007)	340	Prosp	25 pmol/l	60	94,9	✓ ^b	
Lee et al. (2008)	262	Prosp	3,36 ng/ml	90,5	81,3		✓
Nardo et al. (2008)	165	Prosp	3,5 ng/ml	88	70	✓ ^{at}	

tada y el SHO estarían causados por la administración de gonadotropinas a mujeres con “reserva ovárica aumentada” (60), algo que ya fue evidenciado anteriormente (11) y recientemente por La Marca (13) comparando con la edad FSH, estradiol e inhibina B. La HAM sería superior y comparando con el RFA los resultados muestran un valor predictivo semejante.

Consecuentemente la determinación de HAM previa a la administración de gonadotropinas, podría aportar información para administrar protocolos con dosis más bajas. Los valores declinan durante la administración de gonadotropinas (3, 4, 24, 61, 62). Esta reducción se debe, probablemente, a:

- Un feed back negativo directo o indirecto de la FSH exógena sobre la HAM.
- Esta reducción también puede ser explicada por el aumento supra-hipofisario de los niveles de estradiol. Este último ha sido implicado como un regulador negativo, tanto del HAM, como del HAM RII mRNA.
- La disminución del HAM en mujeres tratadas con FSH puede ser el resultado del crecimiento folicular inducido por ésta, haciendo así que estos folículos pierdan su expresión de HAM, probablemente la causa fundamental.

La prevención pues, deberá hacerse meses o días antes del inicio de la inducción. A pesar de la ausencia de cambios cíclicos en la HAM, y por estos motivos, debe evitarse su determinación, una vez iniciada ésta o el día de la punción. Son de esperar valores más bajos.

Numerosos trabajos han encontrado una correlación positiva con el número de los ovocitos recuperados (ver tabla 2). Valores altos el día +3 de estimulación se asocian a una mayor captura (1). Los valores fueron dos a tres veces superiores en aquellas que se recuperaban > 11 comparados con con aquellas que se recuperaron < 6.

También se ha comparado con el número de ovocitos reclutados (10, 63) llegándose a la conclusión que la HAM sería igual o más predictiva, si bien no existe unanimidad (46, 54).

En resumen, puede concluirse que el RFA y la HAM tiene un poder de predicción semejante en el número de ovocitos que se reclutarán (64).

PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA CUALITATIVA OVÁRICA EN RA

Hoy está totalmente reconocido que el éxito de las TRA está relacionado con la calidad más que con la cantidad de ovocitos recuperados. Como el estatus de la reserva ovárica incluye a ambas la HAM refleja, no sólo la respuesta cuantitativa, sino la cualitativa, de aquí que numerosos investigadores hallan encontrado una correlación positiva significativa con la calidad (7, 19, 25, 42, 65). Con el fin de clarificar la compleja relación entre calidad ovocitaria/embrionaria e índices de implantación y gestación, comentaremos los estudios existentes de HAM en líquido folicular y en suero (13).

Estudios en líquido folicular

Un reciente trabajo (25) ha estudiado las concentraciones en líquido folicular obtenido de folículos (pequeños y grandes) el día de la captación folicular, y comparados con las concentraciones de E₂ y andrógenos. Éstas fueron tres veces superiores en los folículos pequeños confirmando que su producción en las células de la granulosa declina a medida que maduran.

Tanto en los folículos pequeños como en los grandes, halló una correlación positiva con el número de folículos antrales pequeños del día + 3 del ciclo previo, con los folículos en crecimiento el día de la administración de la HCG y el número de ovocitos recuperados.

Estos resultados indican que los niveles de la HAM periférica no son dependientes exclusivamente del número de folículos, sino que también está modulada por la habilidad folicular individual de producir

HAM. Por ello, valores elevados de HAM periférica indican no sólo que el número de folículos antrales está aumentado, sino también que cada folículo, probablemente produce más HAM de forma individualizada. Esto ofrece un concepto nuevo sobre la asociación que se ha publicado entre HAM periférica y potencial ovárico de fertilidad, llevando a especular si valores séricos de HAM reflejarían la respuesta a la inducción, no solo cuantitativa, sino cualitativa folicular.

En otro trabajo (3, 4, 24, 54) estudiando ciclos con un solo folículo dominante, se comparó la concentración de HAM en líquido folicular con calidad de ovocitos, embriones generados, índices de implantación, de embarazo y de embarazos en curso. Se observó que los índices de implantación y embarazos en curso aumentaron drásticamente comparando los casos de baja con alta concentración. La morfología embrionaria fue similar en ambos grupos, lo que indica que la HAM folicular sería un factor adicional en la selección de los ovocitos. Estas investigaciones resultan de interés clínico para aquellos países en los que el cultivo embrionario y la transferencia están limitados legalmente.

Semejantes investigaciones han sido repetidas analizando también la inhibina B (66), transfiriendo sólo un pre-embrión. Se observó una mayor tasa de embarazos a mayores concentraciones de HAM e inhibina B (66). Igualmente se observó una correlación positiva con E2 y negativa para FSH (67).

Aunque parece existir una relación entre concentración en líquido folicular, calidad ovocitaria, embrionaria e índice de gestaciones, está aún por confirmar (28) (ver antes).

FACTORES A TENER EN CUENTA EN EL MANEJO DE LA HAM

Es importante tener en cuenta cuando se maneja esta hormona que:

- a. Hasta el presente, no existen datos longitudinales sobre valores estándares durante el periodo reproductivo. Deberán determinarse valores de normalidad en relación con la progresiva edad. Se desconoce igualmente que niveles son predictivos, independientemente de la edad, de gestación espontánea en la población general (13). Es pues prematuro su aplicación para investigar la fertilidad en la población general (21).
- b. En la clínica, en pacientes de RA, parece muy útil el empleo de valores extremos para predecir la hiper-respuesta a la FSH, especialmente en

SOP, y para informar sobre el riesgo de baja respuesta, cancelaciones o fracasos.

- c. Las bajas respondedoras jóvenes tienen un pronóstico diferente, debido a la falta de relación entre baja respuesta y calidad ovocitaria. Muchas de ellas logran gestación. Por ello ésta no debe ofertarse como test para conocer las posibilidades gestacionales, especialmente si es el primer intento FIV.
- d. Pacientes con valores bajos, quizás podrían beneficiarse de dosis más elevadas de gonadotropinas.
- e. Se han descrito casos de falsos positivos. No deben excluirse estas parejas de programas de FIV en tanto en cuanto esto no se confirme.
- f. El empleo en estos casos de corticoides y óxido nítrico podría mejorar la respuesta.
- g. Se ha propuesto por ello hacer un primer FIV sin ninguno de los test referidos y que la respuesta sería el test de primera línea (6).
- h. Sin duda el futuro pasa por identificar marcadores genéticos del proceso que regula la cantidad y la calidad de los ovocitos.
- i. Falta clarificar con precisión el rol de la HAM existente en líquido folicular.
- j. Falta clarificar con precisión el rol en la foliculogénesis.
- k. Falta clarificar con precisión sus posibles efectos extra ováricos en endometrio, células neoplásicas de cérvix, mama, epitelio ovárico, etc.
- l. No existe un patrón internacional de medición estandarizado. Se emplean varios kits (Immunotech-echman Coulter, Diagnostic System Laboratories y otros más recientes) y se han descrito discordancias entre ellos.

CONCLUSIONES

Debe hoy considerarse la HAM como un marcador importante de la reserva ovárica junto con el RFA.

Se mantiene constante mientras la reserva es buena para descender al disminuir con el envejecimiento ovárico, el FOO o el fallo ovárico precoz.

No muestra cambios cíclicos como el resto de hormonas segregadas por la hipófisis o el ovario, por lo que es un marcador más estable, cómodo y fiable que el resto de los descritos.

Con limitaciones, es un excelente marcador de baja y alta respuesta, que permite aconsejar a las pacientes sobre riesgo y beneficios.

Aunque es más cara, es mucho más sensible que

la FSH y que la propia edad. Sólo valores altos de FSH (>10mUI/ml) serían sensibles. Hoy esta hormona puede abandonarse como marcador.

Se propone determinar la HAM en toda paciente previo al inicio de un proceso de RA y en sustitución de otros marcadores hipofisarios y ováricos, así como de los test dinámicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM.:** Early follicular serum müllerian inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468-471.
2. **Van Rooij IA, Broekmans FJ, Te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Te Jong FH, Temen AP.:** Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 3065-3071.
3. **Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdendé J, Frydman R, Taieb J.:** Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323-327.
4. **Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J.:** Serum anti-Müllerian dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reprod* 2003; 18: 328-332.
5. **Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M.:** Inhibin B and anti-Müllerian hormone Markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *Brit. J. Obstet. Gynaecol* 2004; 111: 1248-1253.
6. **Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ.:** Dynamic assays of inhibin B, anti-müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3178-3183.
7. **Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P.:** Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82:1323-1329.
8. **Peñarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JÁ, Blasch J.:** Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod* 2005; 20: 915-922.
9. **Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN.:** Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 20-24.
10. **Fiçicioglu C, Kutlu, T, Baglam, E, Bakacak, Z.:** Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 592-596.
11. **La Marca A, Volpe A.:** The anti-müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 265-273.
12. **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. In Press.
13. **Moawad NS, Gibbons H, Liu J, Lazebnik N.:** Comparison of 3- and 2-Dimensional Sonographic Techniques for counting ovarian follicles. *J. Ultrasound Med.* 2009; 28: 1281-1288.
14. **Peñarrubia J.:** Etiología y teorías sobre baja respuesta. En *Cuadernos de Medicina Reproductiva.* García-Velasco, JA y Remohi J. Adalia Ed. Madrid. 2007; 13: 9-21.
15. **Jonson J, Canning J, Kaneko T, Pru Jk, Tilly JL.:** Germline ítem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004, 428: 145-150.
16. **Gosden RG.:** Germline stem cells in the postnatal ovary: is the ovary more like a testis?. *Human Reprod Update* 2004; 10: 193-195.
17. **Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Penberton P, Laing Y.:** Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008, 90: 1-8.
18. **Bonilla-Musoles F, Dolz M, Raga, F, Moreno J.:** Reproducción Asistida: manejo clínico. Panamericana. Madrid, 2009.
19. **Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G.:** Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reprod.* 2006; 8: 2022-2026.
20. **Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB.:** A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006; 12: 685-718.
21. **Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer S, Themmen APN, Fauser BC.:** Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol. Metabolims.* 2008; 19: 340-347.
22. **Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ.:** The role of anti-Müllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009; 91: 705-714.
23. **La Marca, A, Volpe A.:** Anti Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin. Endocrinol.* 2006; 64: 603-610.

24. **Fanchin R, Mendez DH, Louafi N, Achour N, Frydman R, Taieb J.:** Dynamics of serum anti-Müllerian hormone levels during the luteal phase of controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2005; 20: 747-751.
25. **Fanchin R, Mendez DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, Taieb J.:** Anti-Müllerian Hormone concentrations in the follicular fluid of preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1796-1802.
26. **Thomas FH, Telfer EE, Fraser HM.:** Expression of anti-Müllerian hormone protein during early follicular development in the primate ovary in vivo is influenced by suppression of gonadotrophin secretion and inhibition of vascular endothelial growth factor. *Endocrinol*. 2009; 148: 2273-2281.
27. **Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J.:** Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Human Reprod Update*. 2003; 9: 61-76.
28. **Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates RW.:** Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1436-1441.
29. **Nelson SM, Yates RW, Flemming 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: 2414-2421.
30. **Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoi M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R.:** Anti-müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception *Human Reprod*. 2009; 24: 867-875.
31. **Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E.:** Relevance of anti-müllerian hormone measurement in a routine IVF program *Human Reprod*. 2008; 23: 1359-1365.
32. **Fiçicioglu C, Kutlu T, Demirbas, Oglü S, Mulaým B.:** The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 287-293.
33. **Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Te Velde ER.:** A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. *Fertil Steril* 2004; 81: 1247-1253.
34. **Van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, Fauser BC, Macklon NS.:** Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 476-480.
35. **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: 964-969.
36. **Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahçeli M.:** Conception rates following reproduction in poor responder patients: A retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 439-443.
37. **Moawad NS, Gibbons H, Liu J, Lazebnik N.:** Comparison of 3- and 2-Dimensional Sonographic Techniques for counting ovarian follicles. *J. Ultrasound Med*. 2009; 28: 1281-1288.
38. **Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P.:** Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *Brit. J. Obstet. Gynaecol*. 2005; 112: 1384-1390.
39. **Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP.:** Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 602-610.
40. **Popovic-Todorovic B, Loft A, Breckjaer HE, Bangsbøll S, Nielsen IK, Andersen AN.:** A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2003; 18: 2275-2282.
41. **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: 611-615.
42. **Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, Keefe DL, Blazar AS.:** Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod*. 2006; 21: 159-63.
43. **Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, De Jong FH, Temen AP, Te Velde ER.:** Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*. 2004; 11: 601-606.
44. **Barad DH, Weghofer A, Gleicher N.:** Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril*. 2009; 91(4 Suppl), 1553-1555.
45. **Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N.:** Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 2009; 91: 2616-2619.
46. **Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran**

- E, Margalioth EJ.:** Dynamic assays of inhibin B, anti-müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3178-3183.
47. **Kwee J, Schats R, Mc Donnell J, Temen A, De Jong F, Lambalk C.:** Evaluation of anti-müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008; 90: 737-743.
 48. **Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A.:** Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intra cytoplasmic sperm injection patients. *Fertil. Steril*. 2008; 89: 1670-1676.
 49. **Raine-Fønning N, Jayaprakasan K, Clewes J, et al.:** SonoAVC: a novel method of automatic volume calculation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 691-696.
 50. **Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB.:** Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 9-17.
 51. **Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD.:** Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2007; 87: 223-226.
 52. **Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, Hop WC, Fauser BCJM.:** Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1990; 54: 638-642.
 53. **Boomsma CM, Macklon NS.:** What can the clinician do to improve implantation? *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 845-855.
 54. **Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB.:** Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 9-17.
 55. **Jee BC, Ku SY, Suh CS, Kim KC, Lee WD, Kim SH.:** Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels at ovulation triggering day can predict the number of immature oocytes retrieved in in vitro fertilization cycles. *J Korean Med Sci*. 2008; 23: 657-61.
 56. **Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen AP, De Joig FH, Sonneveld P, Laven JS.:** Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 674-678.
 57. **Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BJ, Laven JS.:** Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 664-670.
 58. **Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, Barriere P.:** Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 96-102.
 59. **Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, Cohen MH, Karim R, Young MA, Minkoff H et al.:** Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril* 2009; 92: 1674-1678.
 60. **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: 160-167.
 61. **La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe A.:** Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004; 19: 2738-2741.
 62. **La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V.:** Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril* 2004; 82: 970-972.
 63. **McIlveen M, Skull JD, Ledger WL.:** Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod* 2007; 22: 778-785.
 64. **Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ.:** The role of anti-Mullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009; 91: 705-714.
 65. **Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, Beckmann MW, Strissel P.:** Correlations between anti-Müllerian hormone, inhibin B, and activin A in follicular fluid in IVF/ICSI patients for assessing the maturation and developmental potential of oocytes. *Eur J Med Res* 2007; 12: 604-608.
 66. **Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhäuser MH, Bersinger NA.:** Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2008; 90: 2203-2210.
 67. **Dumesic DA, Lesnick TG, Stassart JP, Ball GD, Wong A, Abbott DH.:** Intrafollicular antimüllerian hormone levels predict follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone (FSH) in normoandrogenic ovulatory women undergoing gonadotropin releasing-hormone analog/recombinant human FSH therapy for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2009; 92: 217-21.