



**IMPACTO DE LOS NIVELES DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA EN LA
FERTILIDAD DE MUJERES CON SÍNDROME OVARIO POLIQUÍSTICO:
REVISIÓN DOCUMENTAL**

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Facultad Ciencias de la Salud

Bogotá, 2023



**IMPACTO DE LOS NIVELES DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA EN LA
FERTILIDAD DE MUJERES CON SÍNDROME OVARIO POLIQUÍSTICO:
REVISIÓN DOCUMENTAL**

Sonia Lisbeth Rodríguez Bustos

Francisco Javier Rodríguez Echavarría

Laura Liseth Sánchez Gómez

Asesora interna:

Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez

MSc. Ciencias Farmacéuticas Universidad Nacional de Colombia

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Facultad Ciencias de la Salud

Bogotá, 2023



**IMPACTO DE LOS NIVELES DE LA HORMONA ANTIMULLERIANA EN LA
FERTILIDAD DE MUJERES CON SÍNDROME OVARIO POLIQUÍSTICO:
REVISIÓN DOCUMENTAL**

APROBADA: _____

JURADOS: _____

ASESOR: Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Facultad Ciencias de la Salud

Bogotá, 2023

DEDICATORIA:

Dedicamos el resultado de esta monografía a nuestras familias; especialmente a nuestros padres por su amor incondicional, paciencia, sacrificios, consejos y a nuestros docentes quienes nunca desistieron al enseñarnos.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a nuestros padres que siempre nos han dado apoyo incondicional, quienes nos han impulsado a seguir nuestros sueños y nunca desistir. También a nuestra tutora Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez por el apoyo, tiempo, conocimientos y dedicación que nos ha dado en el paso de estos años, haciendo posible la realización de este trabajo de grado. A nuestros docentes, personas de gran sabiduría y a nuestra alma mater que gracias a su trabajo nos permitieron llegar hasta esta instancia de nuestras vidas. Sin ellos este logro no hubiera sido posible.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN	11
2. OBJETIVOS.	12
2.1. Objetivo general.....	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. ANTECEDENTES	13
4. MARCO TEÓRICO.....	18
4.1 Ciclo menstrual y fertilidad femenina.....	18
4.2 Hormona antimulleriana	21
4.3 Síndrome de ovario poliquístico	25
4.4 Relación SOP, AMH y fertilidad	28
5. DISEÑO METODOLÓGICO.....	29
5.1. Tipo de investigación.....	29
5.2 . Población y muestra.....	29
5.3. Criterios de exclusión e inclusión	30
6. RESULTADOS.	30
7. DISCUSIÓN.	35
8. CONCLUSIONES.	42
RECOMENDACIONES.....	43
BIBLIOGRAFÍA.	43

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de AMH en unidades ng/mL especificada por edades.	23
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases del ciclo menstrual	19
Figura 2. Papel de la AMH. A. AMH en la etapa embrionaria. B. AMH en el eje hipotalamo-hipofisis-gonadas de la mujer	22
Figura 3. Producción de andrógenos y estrógenos ováricos	25
Figura 4. Bases de datos utilizadas para la búsqueda	30
Figura 5. Tipo de documentos utilizados en la revisión	31
Figura 6. Tipo de artículos encontrados en la revisión	31
Figura 7. Palabras claves utilizadas en la búsqueda de información	32
Figura 8. Año de publicación	33
Figura 9. Países de publicación de los documentos encontrados.....	33

RESUMEN

La hormona antimulleriana (AMH) es una glicoproteína, que se relaciona como componente en la fisiología del sistema reproductor femenino, siendo crucial desde el desarrollo embrionario, inhibiendo los conductos de Müller que dan lugar al desarrollo del aparato reproductor femenino. En la actualidad la medición sérica está relacionada con la capacidad fértil en la mujer, dado que funciona como marcador de reserva ovárica; No obstante, los desbalances en los niveles de la misma se han visto relacionados en el desarrollo fisiopatológico del síndrome de ovario poliquístico (SOP), este último considerado como una de las principales causas de infertilidad en la mujer.

Actualmente el diagnóstico de SOP se basa en el cumplimiento de dos de tres criterios diagnósticos: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación y presencia de quistes ováricos; sin embargo la presentación de estos no es evidente en todas las pacientes, lo que conlleva a dificultades en el diagnóstico y pone de manifiesto la necesidad de encontrar otras ayudas diagnósticas más eficientes. En este contexto el objetivo de la presente investigación fue realizar una revisión de literatura que permitiera evidenciar la relación entre la AMH y SOP y su impacto sobre la fertilidad, encontrando que existe un aumento de esta hormona en pacientes con SOP lo que estaría afectando su capacidad fértil y podría postular a la AMH como un potencial marcador diagnóstico para SOP.

Palabras claves: AMH, (*hormona antimülleriana*), FSH (*hormona foliculoestimulante*), LH (*hormona luteinizante*), ciclo menstrual, fertilidad, SOP (síndrome de ovario poliquístico)

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno en las mujeres donde hay un desequilibrio en las hormonas que controlan el ciclo menstrual como lo es la FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH, T3, T4 y la AMH, lo que produce que un ovario o los dos sean de mayor tamaño y con pequeños quistes en sus bordes, así mismo provoca sintomatología como menstruación irregular o anovulación, crecimiento anormal de vello, acné y uno de los signos más característicos asociados a este síndrome es la obesidad teniendo en cuenta que no en todos los casos se presenta. La presentación de este síndrome en las pacientes es considerado como una de las causas más frecuentes de infertilidad.

La OMS define como infertilidad la incapacidad de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales sin la utilización de métodos anticonceptivos; en estudios realizados en Colombia durante el año 2015 en la encuesta nacional de demografía (EDNS) el 12.3 % de mujeres entre 15 y 49 años que desean tener uno o más hijos han tenido dificultades para poder concebir. En este sentido los procesos de evaluación diagnóstico para el SOP y su relación con la infertilidad se realizan con los mismos protocolos y puntos de referencia para determinar las posibles causas: ecografías transvaginales, citología, análisis genéticos de cariotipo, enfermedades de base y la cuantificación sérica hormonal de LH, FSH, estradiol, prolactina, TSH, T3 y T4. No obstante existen otros factores que podrían estar impidiendo el proceso de la concepción y a la fecha no se incluyen dentro de los marcadores diagnósticos que permitan su detección como es el caso de la AMH.

Si bien actualmente la AMH es utilizada como un marcador de fertilidad en la mujer ya que determina la reserva ovárica en las mujeres, existen reportes que indican que esta hormona puede estar implicada en la fisiopatología del SOP lo cual también tendría impacto de manera indirecta sobre los índices de fertilidad femenina. La sobreproducción de la

AMH conlleva un crecimiento desmesurado de los folículos principalmente en los antrales y pre-antrales, lo cual acompañado del desequilibrio entre los niveles de FSH y LH (principalmente exceso de esta última), genera quistes en la pared externa del ovario.

Si bien existen criterios diagnósticos ya establecidos para el SOP, conocidos como los criterios de Rotterdam, los cuales se componen de tres elementos : hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación y morfología de ovarios poliquísticos (estos últimos visualizados exclusivamente mediante ecografía), de los que se espera el cumplimiento de dos de tres de ellos para la identificación de este síndrome en las pacientes; sin embargo la presentación de estos criterios no es del todo evidente en todas las pacientes lo que hace difícil su diagnóstico, razón por la cual se requieren de otras estrategias diagnósticas que posibiliten abarcar la mayor parte de la población que padece SOP.

En este contexto y dado lo reportado en la literatura sobre el papel de la AMH en SOP el objetivo de la presente revisión fue evaluar el impacto de la AMH en la fertilidad de pacientes con SOP..

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo general

Evidenciar el impacto de la hormona antimulleriana (AMH) en la fertilidad de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

2.2. Objetivos específicos

- Describir el papel de la AMH en la fisiología del sistema reproductivo femenino.
- Relacionar los valores séricos de AMH reportados en población femenina, con SOP.
- Identificar la asociación entre la AMH, la fisiopatología del SOP y su impacto sobre la fertilidad femenina.

3. ANTECEDENTES

La fertilidad es la capacidad tanto de hombres como mujeres de poder concebir para mantener el sentido biológico de preservar la especie, esto se da después de la unión de un óvulo con el espermatozoide,(1), dando paso a la formación del cigoto, la célula que se forma cuando el espermatozoide entra y fecunda al óvulo, se divide en otras muchas, hasta convertirse en una mórula. Al tiempo que “viaja” por la trompa de Falopio hasta llegar al útero y se produce la implantación embrionaria (2,3,4).

Inicialmente el científico Lazzaro Spallanzani demostró que para que se llevara a cabo el proceso de fecundación se debía unir el espermatozoide con el óvulo (5,6). Con todos estos antecedentes y demostraciones científicas en 1785 se lleva a cabo la primera inseminación artificial de la humanidad, este proceso fue repetido después de haber sido exitoso en animales (7,8,9)

En el siglo XVII al XVIII inició con un avance del médico Regnier de Graaf quien identificó que la fuente de “vida” era el óvulo que provenía de los ovarios, por ende se conoce como folículo de Graaf (10), también, el anatomista Martin Naboth fue el primero en hablar acerca de bloqueos tubáricos como causa de la infertilidad (11) y por último Willian Smellie y Giovanni Battista realizaron un estudio sobre la leucorrea en dónde atribuían posibles etiologías de la infertilidad como anormalidades de la vagina o del exterior de la misma, agentes foliculares o aplasia uterina (12,13,14,15).

Por otro lado Leonardo Da Vinci dio una mirada perfectamente descrita de la anatomía del útero y los ovarios, gracias a disecciones que observó dando bases para los avances de la ginecología (17), también, Gabrielle Fallopio, quien como su nombre lo

indica, describió la anatomía y fisiología de las trompas de Falopio, el clítoris, la placenta, la vagina e introdujo el concepto de ovario gracias a estudios que hizo con los huevos de pájaros (18,19,20,21).

En el siglo XIX el ginecólogo James Marison presentó un trabajo donde expuso patologías relacionadas con la dismenorrea con un origen común (22,23), además también describió la importancia del espermograma para saber el origen de la esterilidad, si era femenino o masculino, todo lo anterior dando grandes avances en estudios de ginecología y reproducción (24,25).

Con todo el auge de la ginecología y la obstetricia en la década de los 40 en plena segunda guerra mundial Jost y Col descubren por primera vez la AMH donde usaron conejos para hacer experimentos y de esta forma marcar un antes y un después en el entendimiento de la diferenciación sexual en los mamíferos; la describieron como una hormona que era secretada por los conductos de sertoli en fetos de sexo masculino evidenciando que provocaba una regresión de los llamados conductos de Müller (26).

Después de varios años con otros estudios realizados en mamíferos y ya habiendo definido las características fisicoquímicas iniciales de la AMH en 1981 se demostró que esta era secretada por las células de la granulosa de los folículos primarios (27). Años posteriores no se realizaron más estudios ni análisis de esta hormona como marcador biológico y como diferenciador sexual, sino hasta el año 2000 se retoman sus estudios con el desarrollo de estuches comerciales en donde se empiezan a determinar sus niveles séricos en áreas clínicas como la endocrinología, ginecología, oncología y reproducción sexual(28).

En los años noventa, las revisiones documentales y experimentales sobre la hormona antimülleriana, la llevaron a conocerse en la literatura norteamericana como MIS (*Mullerian inhibiting substance*), inicialmente la AMH fue definida como una “hormona testicular fetal”(29), sin embargo, en los últimos veinte años esta ha surgido también como marcador de función ovárica, por lo que también ha sido estudiada en la fisiopatología del SOP (30).

El SOP es uno de los síndromes que impacta en el desequilibrio hormonal en la mujer y por lo tanto tiene repercusiones en la fertilidad de la misma. Los primeros en hablar de este trastorno fue Emile Achard y Thiers en 1921 quienes establecieron que afecta a las mujeres posmenopáusicas, con diabetes mellitus II (31), en las que se manifiestan síntomas característicos de masculinización como voz grave, aumento de vello facial, hipertrofia del clítoris y otros como obesidad y adenoma de la corteza suprarrenal. Años después en 1935 Irving Stein y Michael Leo Leventhal describieron la asociación entre amenorrea con SOP (32), ellos realizaron un trabajo con siete mujeres hirsutas (pelo disperso, desaliñado y duró) (33), las cuales demostraron que luego de una resección en cuña de un ovario, procedimiento que restablece el ciclo hormonal y permitió la fertilidad en dos de las pacientes estudiadas (34).

En el año 1970 Yen y colaboradores determinaron irregularidades en el eje hipotálamo-hipófisis, caracterizadas por una secreción inadecuada de la hormona folículo estimulante (*FSH Follicle Stimulating Hormone*) y una hipersecreción de la hormona luteinizante (*LH Luteinizing Hormone*) (35) consiguiente a esto en el año 1974 Givens identifica que el hiperandrogenismo es dependiente de la LH (36) y dos años después en 1976 Kahn detecta el vínculo entre el androgenismo y la resistencia a la insulina.³⁷ Bergen en 1980 establece la asociación entre hiperandrogenismo, ovario poliquístico e

hiperinsulinemia, comprendiendo que junto con el hirsutismo e infertilidad, el SOP conlleva a desarrollar afecciones metabólicas (38,39).

En aras a un nuevo y mejor marcador para este síndrome desde los años 2000 se viene realizando diversos estudios para determinar si verdaderamente la AMH es de utilidad clínica y diagnóstica. De este modo Cook (*et al*); realizaron un estudio en el año 2000 en el que se analizaron sueros de pacientes entre 22 y 35 años de edad, con ciclos menstruales normales durante la ovulación y fase folicular, demostrando estabilidad constante en la hormona. (40), posterior a esto Sowers (*et al*), en el 2008, confirmó que la AMH cumple un papel fundamental en la foliculogénesis, evidenciando que hay una caída en los niveles de AMH en mujeres próximas a entrar en un estado premenopáusico o menopáusico (41).

En el año 2013 Casadei (*et al*), estudio a 59 pacientes infértiles (22 con SOP, hiperandrogenismo y oligoanovulación, 14 con SOP, hiperandrogenismo u oligoanovulación y 22 con SOP asintomático); concluyeron que el 46.6 % de las pacientes asintomáticas lograron tener un diagnóstico de SOP utilizando la AMH como marcador, sin el cumplimiento de los criterios de la escala de Rotterdam, lo que evidencia que esta escala posiblemente podría dejar pasar casos positivos de SOP (40).

Pellatt (*et al*), en el año 2006 realizó un trabajo experimental con cultivos de células de la granulosa, teca y líquido folicular en roedores, donde demostró que en los casos de SOP se presenta un aumento de AMH y en el mismo año Das (*et al*) tomó aspirado de líquido folicular de folículos de tamaño normal (16 a 18 mm) de 11 mujeres con SOP donde evidenciaron niveles altos de AMH y aumento de tamaño folicular (42).

En el año 2017 Dewailly (et al), realizaron un estudio con 240 pacientes femeninas que se clasificaron en tres grupos según su sintomatología: encontrando que la AMH sérica en pacientes con SOP y presunción de SOP aumentó sus valores normales reportados para las pacientes sin SOP (26) y en este mismo año Capece junto a la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Argentina, concuerdan con que los niveles de AMH son mayores en las mujeres que padecen SOP, estos investigadores aseguran que el aumento de sus niveles está dado por la foliculogénesis inapropiada (40).

No obstante, en un estudio realizado en el año 2019 por Owens (et al). analizaron 98 folículos de 31 mujeres, 21 sin SOP y 10 con la patología y cuantificaron diferentes hormonas tales como LH, FSH, GnRH y AMH, concluyendo que no existe ninguna diferencia ni alteración en la secreción de la AMH en el síndrome de ovario poliquístico, pero si se identifica un aumento en el tamaño de los folículos en diferentes estadios de maduración, (40).

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Ciclo menstrual y fertilidad femenina

El sistema reproductor femenino está compuesto por: útero, ovarios, trompas de Falopio, cuello uterino y vagina. En la parte superior derecha e izquierda del útero se encuentran los ovarios que son dos órganos con forma de óvalo que producen, almacenan y liberan óvulos hacia las trompas de Falopio en un proceso llamado "ovulación" (43); Tienen dos funciones principales: la primera es la producción de gametos (ovocitos) y la segunda es la secreción de sustancias reguladoras y de señalización que influyen en distintas partes del sistema reproductivo, mediando procesos asociados a maduración folicular, ciclicidad, producción de gametos y comportamiento. Los ovocitos tienen dos regiones estructurales, la corteza que contiene folículos en varias etapas de desarrollo junto con estructuras derivadas de los mismos y la médula que se compone principalmente de tejidos estromales y elementos vasculares (44,45).

En la corteza del ovario se encuentran los folículos donde se da el progreso del ovocito, este madura y libera el óvulo para ser fecundado; los ovocitos se desarrolla varios meses antes de estar listos para entrar en el ciclo menstrual (aproximadamente >175 días, o >~6 ciclos) (46,47). Estos sufren cambios drásticos antes de la ovulación, tales como desarrollar múltiples partes y capas, cada una con una función diferente, sin embargo, la mayoría de folículos nunca alcanzan la ovulación y se reabsorben en diferentes estadios de desarrollo o pre-desarrollo porque son candidatos para la ovulación de ese ciclo (48).

El ciclo menstrual femenino es el proceso que prepara mensualmente al útero de la mujer para un posible embarazo, en el que interactúan diferentes glándulas tales como el hipotálamo, adenohipófisis y ovarios a través de la secreción de mediadores conocidos como

hormonas. El ciclo está compuesto por tres fases: fase folicular (selección del folículo y maduración del óvulo), fase ovulatoria (liberación del óvulo hacia la trompa de Falopio) y fase lútea (formación del cuerpo lúteo una vez se libera el óvulo) (49).

En la fase folicular la hipófisis incrementa levemente la producción de hormona foliculoestimulante (FSH) que estimula el crecimiento de 3 a 30 folículos, luego los niveles de esta hormona disminuyen y solo uno de estos folículos continúa creciendo, recibiendo el nombre de folículo dominante, en consecuencia, este último aumenta la producción de estrógenos la cual prepara al útero y estimula la producción de la hormona luteinizante (LH). Los demás folículos que fueron estimulados inician su descomposición. Esta fase tiene una duración de 13 o 14 días y finaliza cuando se produce el pico de la LH marcando el inicio de la fase ovulatoria, proceso que es mediado por un incremento en la secreción de estradiol por parte del óvulo maduro (50,51).

La fase ovulatoria tiene una duración de 16 y 32 horas aproximadamente y finaliza cuando se libera el óvulo producto de un incremento en la secreción hipofisiaria de LH y su acción sobre el folículo dominante, la cual provoca ruptura del mismo y liberación de dicho óvulo y el cual se desplaza hacia la trompa de Falopio en espera de ser fecundado. En cada ciclo, hay alrededor de 6 días en los que puede ocurrir el embarazo que incluyen 5 días antes de la ovulación y 1 día después de la misma (51,52)

En la siguiente fase denominada fase lútea las concentraciones de la LH y FSH disminuyen; el folículo roto después de liberar el óvulo se cierra y forma el cuerpo lúteo, que produce progesterona y estrógenos (53), presenta un mayor engrosamiento del endometrio gracias a la acción de estas últimas hormonas, preparando así el útero para una posible

fertilización; si el óvulo no se fertiliza, el cuerpo lúteo se degenera y deja de producir progesterona y con ello el nivel de estrógenos disminuye, lo que ocasiona que haya un desprendimiento de las capas superiores del revestimiento, y sobreviene la menstruación (el inicio de un nuevo ciclo menstrual). Sin embargo, si el óvulo es fecundado, el cuerpo lúteo continúa funcionando durante las etapas iniciales del embarazo (54,55). (Fig 1)

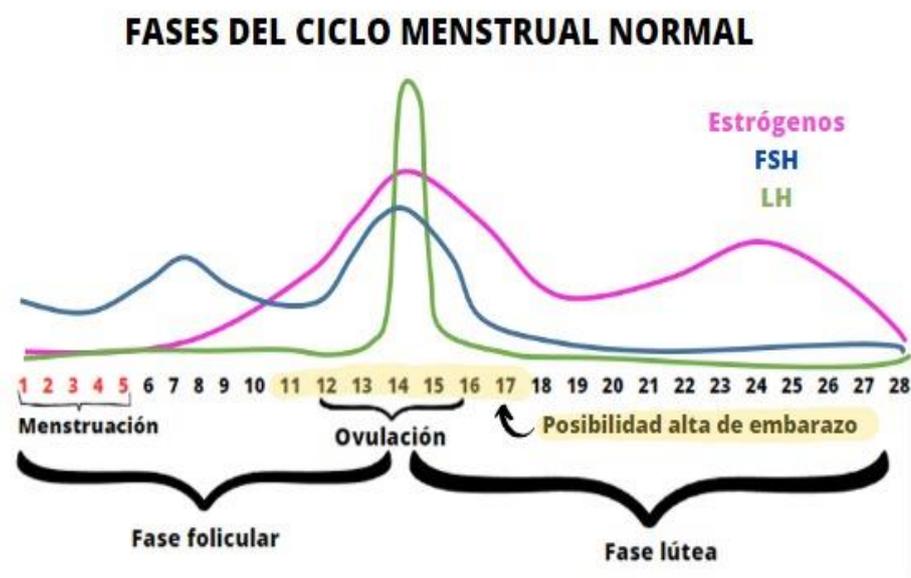


Fig 1. Fases del ciclo menstrual. Imagen propia

La alteración de las diferentes hormonas femeninas nombradas anteriormente (LH, FSH, estrógenos, progesterona) tienen incidencia en trastornos del ciclo menstrual, bien sea por la duración o la cantidad de flujo en la menstruación: amenorrea (ausencia de la menstruación), oligomenorrea (menstruación poco frecuente) y la hipermenorrea (menstruación con sangrado muy fuerte). En cuanto al embarazo este desequilibrio puede afectar la capacidad de concebir, ocasionar abortos, problemas en el desarrollo fetal, partos prematuros entre otros (56).

Algunas investigaciones han involucrado la hormona Antimulleriana que puede tener influencia sobre este ciclo, de manera independiente al eje gonadal, la cual es secretada de manera lineal durante todas las fases del ciclo lo que ha conllevado a utilizarse como un indicador de reserva ovárica (57).

4.2 Hormona antimulleriana

La hormona AMH es una glicoproteína homodimérica (58), pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento o transformante β (TGF- β) que están encargadas de controlar el crecimiento y la proliferación celular. Genéticamente se encuentra codificada en el cromosoma 19 en el brazo p13.3, mientras que el gen *AMH-RII* que codifica para su receptor, se localiza en el cromosoma 12 (59).

La hormona antimulleriana cumple un papel crucial durante el desarrollo embrionario y en las mujeres en su etapa reproductiva joven y adulta; en el desarrollo embrionario la AMH es responsable de la inhibición de los conductos de Müller de los cuales se deriva el desarrollo de las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina en mujeres, la inhibición de estos conductos es dada por niveles altos de AMH. Por esto es considerada un marcador gonadal relevante dado que hace parte de los factores determinantes secundarios en el desarrollo de género en el embrión que es acreditado por las hormonas y no por factores genéticos (60).

Si el feto tiene genes masculinos (XY), produce niveles altos de AMH, junto con otras hormonas masculinas (Testosterona, androsterona y androstenediona), lo que evita el

desarrollo de los órganos femeninos y promueve la formación de órganos masculinos; si el feto tiene genes femeninos (XX), producen pequeñas cantidades de AMH y no se producirá testosterona gonadal, lo que permite el desarrollo de los órganos reproductores femeninos (61,62).

En el embrión, la AMH cumple su función uniéndose al receptor de membrana presente en las células mesenquimáticas que rodean al epitelio de los conductos de Müller, induciendo apoptosis y transformación del epitelio mesenquimatoso, Por lo que esta función no solo dependerá de los niveles de la hormona sino también del reconocimiento pleno del receptor a la misma (63,64).

En las mujeres la AMH es detectable después del nacimiento dado que es producida por las células de la granulosa ovárica de los folículos en crecimiento, que aumentan durante el período infantil y se mantienen en niveles altos después de la pubertad hasta la menopausia (65), en la etapa reproductiva de las mujeres cumple un papel importante en la fertilidad, en esta etapa es sintetizada en el citoplasma de las células granulosas como prohormona, donde cada monómero está clivado generando un fragmento N-terminal de 110 KDa (región pro) y otro C-terminal de 25 KDa (región madura), unidos en forma no covalente por dos puentes de disulfuro; el dominio C-terminal es bioactivo que se une al receptor, antes de esta unión se necesita del fragmento N-terminal para desencadenar la respuesta biológica o cadena de señalización (66); En circulación podemos encontrar una mezcla de la forma pro-AMH y del complejo C-terminal/N-terminal y su forma activa (67,68).

En cuanto a su señalización se ha demostrado que las neuronas del hipotálamo producen AMH a partir de la etapa embrionaria, y que la cantidad de expresión de esta hormona en las mujeres va aumentando con los años y aún más en la edad adulta, en esta etapa adulta la misma hormona provoca una excitación de las neuronas gonadotropas del hipotálamo que producen la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (69); La AMH como tal no hace parte del eje hipotálamo pituitario gonadal, sin embargo se ha demostrado que esta cumple funciones cruciales en este eje, dado que cuando la AMH llega al hipotálamo puede estimular la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de manera pulsátil, la cual al ser liberada promueve la secreción hipofisaria de gonadotropinas y en su mayor medida de la FSH (70,71). (Fig. 2)

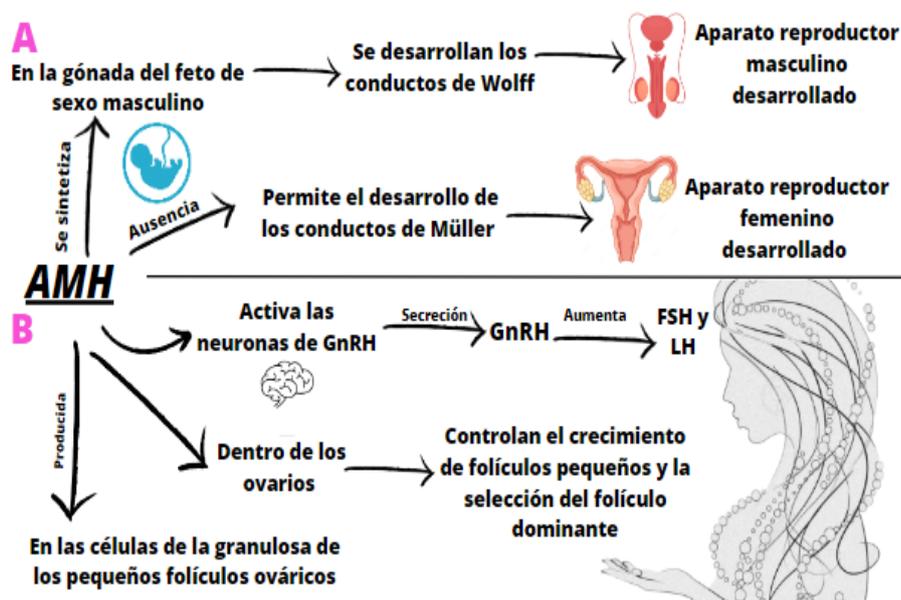


Fig 2. Papel de la AMH. A. AMH en la etapa embrionaria. B. AMH en el eje hipotalamo-hipofisis-gonadas de la mujer . Imagen propia

Los niveles normales de reserva ovárica de AMH son de 0.7 a 3.5 ng / mililitro y en los niveles bajos de una reserva ovárica es de 0.5 a 1 ng /mililitro (especificada por edades, (Tabla 1)) Una ventaja de esta hormona es que presenta pocas variaciones en su

concentración durante las diferentes etapas del ciclo menstrual ya que se cree que esta estabilidad en sus niveles es dada por su independencia al no tener un eje hormonal aún definido (72). No obstante durante la fase lútea se ha observado un leve descenso no significativo lo que permite su cuantificación en cualquier momento del ciclo, facilitando la interpretación de los resultados y una mejor evaluación de la fertilidad (72,73).

EDAD (Años)	NIVELES DE AMH (ng/mL)
16 - 24	4.4 - 5.0
24 - 26	3.4 - 3.2
27 - 31	2.9 - 2.3
32 - 35	1.8 - 1.3
36 - 40	1.2 - 0.7
41 - 45	0.6 - 0.3
46 - 50	0.2 - 0.0

Tabla 1: Niveles de AMH en unidades ng/mL especificada por edades. Tabla hecha por González D y Noffal V.

Como se mencionó anteriormente los niveles de AMH manifiestan el número de folículos en desarrollo, su cálculo puede ser utilizado como un marcador de deterioro del folículo ovárico en el síndrome de ovario poliquístico (74).

4.3 Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es una alteración reproductiva, física, metabólica y endocrina, que afecta según estudios entre el 15 % y 21 % de la población femenina a nivel mundial (75,76), clasificandolo así como el trastorno endocrino metabólico más frecuente en las mujeres en la actualidad, siendo la principal razón de infertilidad femenina (77,78,79).

La principal causa de consulta médica para sospechar de SOP son las alteraciones e irregularidad en el ciclo menstrual, en algunos casos las mujeres presentan hiperandrogenismo es decir una secreción aumentada de andrógenos (Hormonas masculinas) lo que les genera características como virilización física, hirsutismo, acné o piel grasosa (80), siendo estos los signos físicos más comunes en el 60-80 % de las pacientes (81) sin embargo existe una variabilidad en los signos y síntomas que pueden presentarse; este síndrome está asociado con la presencia de quistes ováricos, obesidad, resistencia a la insulina y acantosis nigricans lo que las hace más susceptibles a desarrollar diabetes mellitus tipo dos (82,83).

La presencia de la anovulación se da por el desequilibrio de las hormonas que no permiten la maduración de los folículos dando como resultado una irregularidad menstrual (84); Al no haber una ovulación “normal” la LH se aumenta para impulsar las células de la teca y producir andrógenos, además los niveles bajos de FSH y la poca conversión de andrógenos a estradiol causan que no haya una selección del folículo dominante asertiva y da como resultado una anovulación crónica (85,86).

En este síndrome se ha observado un defecto neuroendocrino donde se evidencia un aumento de frecuencia y amplitud de la LH, que inhibe la síntesis de FSH, dando como resultado un incremento en la secreción de andrógenos por parte de los ovarios (87). La estimulación insuficiente de la FSH ayuda al cese en la maduración de los folículos y la anovulación, creciendo a su vez el estroma ovárico. Algunos estudios describen que la androstenediona proviene de la síntesis suprarrenal siendo aromatizada periféricamente y convertida en estrona (88) estimulando a las gonadotropinas para secretar en mayor cantidad la LH que mantiene elevada la secreción ovárica de androstenediona, lo que potencializa una alteración en el metabolismo del cortisol y promueve de esta forma un aumento de la producción suprarrenal de andrógenos, donde la testosterona y la dihidrotestosterona interactúan con el receptor de andrógenos para inducir los signos de virilización (89). (Fig. 3)

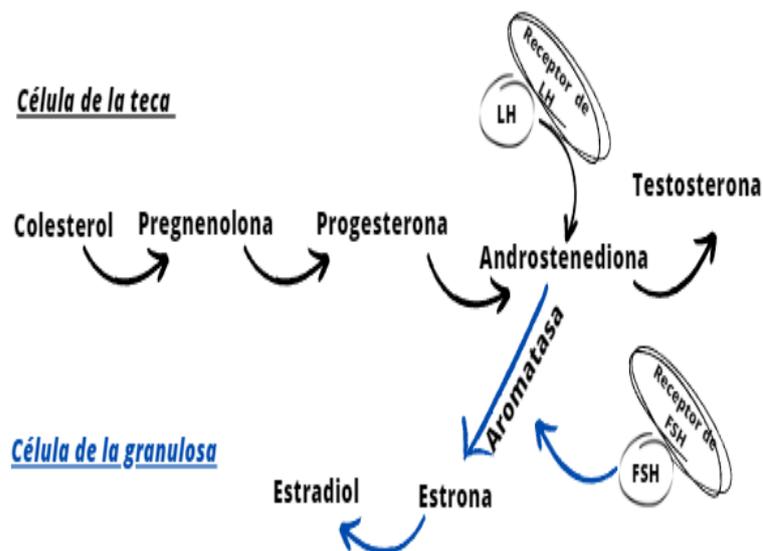


Fig 3. Producción de andrógenos y estrógenos ováricos. Imagen propia

Los criterios para el diagnóstico del SOP, son basados en la presentación de la sintomatología (90), apoyado con la observación de ovarios poliquísticos mediante imágenes diagnósticas y el desequilibrio hormonal de FSH, LH, TSH, T3, T4, estradiol,

entre otras (81,92). No obstante, existen otros síntomas asociados tales como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y obesidad, por lo que el diagnóstico deberá ser diferencial para cada paciente dada la variación en la presentación de los signos, síntomas y hallazgos clínicos (93,94,95).

Actualmente para el diagnóstico y diferenciación del SOP con otras enfermedades se utilizan los indicadores de Rotterdam, de los cuales se deben cumplir al menos dos de tres criterios descritos. El primer criterio es hiperandrogenismo bioquímico o clínico, el segundo es oligoanovulación y el último morfología ovárica quística (96,97). Es importante aclarar que el uso de estos criterios se debe utilizar con precaución en población adolescente dado que signos como el acné e irregularidad en los ciclos menstruales puede ser un proceso fisiológico natural y no por presentación de la patología. Por esta razón existen herramientas que aportan información para complementar el diagnóstico en la pubertad tales como la escala de Ferriman y Gallwey, que permiten evaluar hirsutismo en esta población (98,99).

El tratamiento del síndrome de ovario poliquístico se basa en fármacos que estimulan la ovulación y por ende generarán producción de hormonas como FSH, LH, entre otras y así regular el ciclo menstrual, también se hace énfasis en la nutrición y actividad física de cada paciente, ya que esto ayudará a la calidad de vida y disminuirá el riesgo de sufrir resistencia a la insulina, obesidad o enfermedades cardiovasculares (100,101).

Como se mencionó anteriormente las hormonas juegan un papel importante en este síndrome. Una de las hormonas que ha demostrado en los últimos años tener un rol importante en el desarrollo del mismo es la AMH, dado su comportamiento durante el ciclo

menstrual lo que ha demostrado importancia como un posible marcador para el diagnóstico de SOP (102).

4.4 Relación SOP, AMH y fertilidad

Se ha evidenciado que la AMH no hace parte del eje hipotálamo pituitario gonadal, lo que indica que esta trabaja de manera independiente y que su función en este es estimular las neuronas gonadotropas para la producción y secreción de GnRH (103), que al ser liberada promueve la secreción hipofisaria de gonadotropinas y en su mayor medida de la FSH, dando paso al ciclo menstrual; así como también tiene una función específica en la selección y maduración de los folículos preantrales y antrales en la fase folicular (42,104).

En el SOP hay un desequilibrio hormonal que provoca una mayor obtención de folículos en todas las fases de maduración, creando cúmulos y aumentos en el tamaño de estos, originando los quistes ováricos (40). Una de las hormonas involucradas en este desequilibrio es la AMH que presenta una sobreexpresión en los folículos (preantrales y antrales) acentuando la pulsatilidad de GnRH lo que ocasiona una sobreproducción de LH lo que a su vez contribuye a una secreción aumentada de andrógenos; también disminuye la sensibilidad de los folículos a los estímulos de FSH, bloqueando así la acción de la aromatasas presente en las células de la granulosa lo que evita la conversión de andrógenos en estrógenos (105,106).

Diversas alteraciones tales como: ciclos de ovulación irregulares, disfunción neuroendocrina, hiperandrogenismo, alteraciones metabólicas, alteraciones tempranas del desarrollo folicular, detención prematura del desarrollo folicular, entre otros afectan las

posibilidades de fertilización en la mujer. Dichas alteraciones pueden estar presentes como signos y síntomas en el SOP, razón por la cual un diagnóstico temprano del mismo es de alta relevancia en el marco de la salud femenina reproductiva (107). En este contexto se ha demostrado que la AMH posiblemente tiene un rol importante como marcador durante el SOP ya que en la mayoría de los casos esta hormona tiene un comportamiento diferencial frente a una paciente sin la presentación de este síndrome (41).

5. DISEÑO METODOLÓGICO.

5.1. Tipo de investigación

Es una investigación descriptivo no experimental de corte transversal, en donde se realizó una revisión documental, clasificando el número de artículos, libros y estudios que permitan evidenciar el impacto de los niveles de la hormona antimulleriana en la fertilidad de mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

5.2 . Población y muestra

Artículos científicos en donde se evidencio asociación de la AMH con la fertilidad.
Artículos científicos que relacionen los niveles de AMH en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y su asociación con fertilidad.

5.3. Criterios de exclusión e inclusión

Se tomó en cuenta toda literatura científica lo que dieron cumplimiento a los objetivos planteados en la monografía, se tratara literatura de la hormona antimulleriana, síndrome de ovario poliquístico, ciclo menstrual, fertilidad y la relación de todos estos en la fisiología, desarrollo e impacto de dicha hormona con el Síndrome de ovario poliquístico y fertilidad femenina.

6. RESULTADOS.

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno en las mujeres donde se presenta un desequilibrio en las hormonas que controlan el ciclo menstrual como lo es la FSH, LH, estradiol, entre otras incluyendo la AMH, este descontrol hormonal produce que un ovario o los dos sean de mayor tamaño y con pequeños quistes en sus bordes, lo que en consecuencia afecta la fertilidad en las pacientes. Es por esto que, a través de los años, la AMH y su importancia en la fertilidad de mujeres con SOP ha tenido mayor reconocimiento.

En esta revisión documental se utilizaron 107 documentos en buscadores académicos como Pubmed (28 %) siendo el más usado para la consulta, Google Academy (21.5 %), Elsevier (16.8 %), Oxford academic (13.1 %), Scielo (9.3 %) y Bentham Science (0.9 %). (Fig. 4)

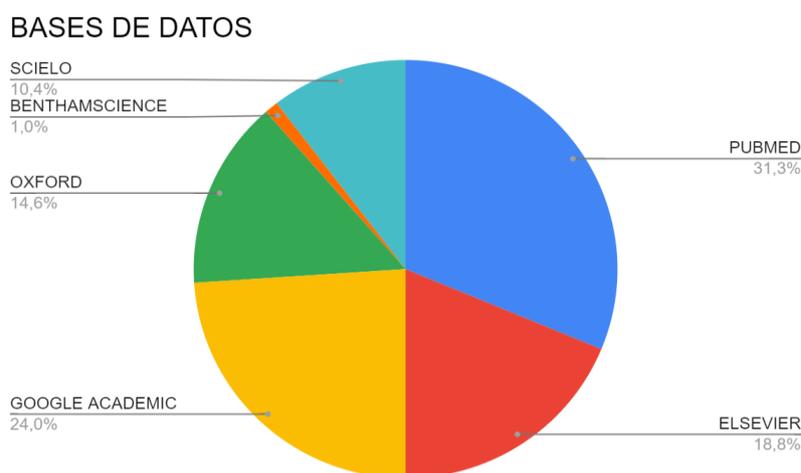


Fig. 4. Bases de datos utilizadas para la búsqueda: Imagen propia

De igual forma la información encontrada y revisada se clasificó en tres grupos: artículos científicos, documentos oficiales y libros, de los cuales 96 (89,7 %) corresponden a artículos, libros fueron 9 (8.4 %) y 2 documentos oficiales (1.9 %) (Fig. 5.) Respecto a los

artículos estos se clasificaron en dos grupos: artículos experimentales y artículos de revisión encontrando 15 artículos experimentales y 81 de revisión. (Fig. 6.)

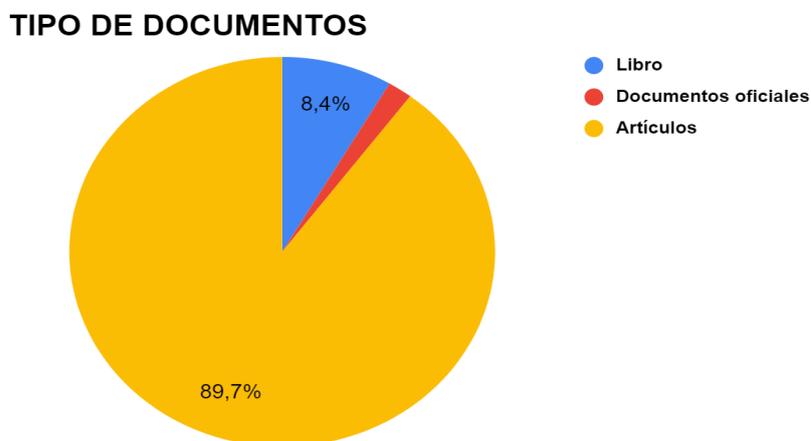


Fig. 5. Tipo de documentos utilizados en la revisión: Imagen propia

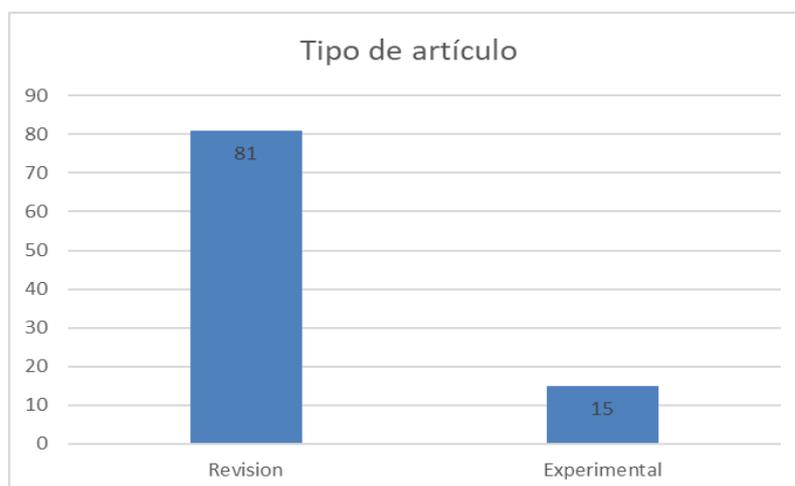


Fig. 6. Tipo de artículos encontrados en la revisión: Imagen propia

Se usaron 16 palabras claves que permitieron la recuperación de los 107 artículos y documentos oficiales, las palabras claves más utilizadas fueron: andrógenos (6.5 %), ciclo menstrual (6.5 %), embarazo (9.3 %), fertilidad (5.6 %), fertilidad en síndrome de ovario poliquístico (6.5 %), función ovárica (2.8 %), gonadotropinas (3.7 %), hirsutismo (4.7 %),

hormona antimulleriana (6.5 %), hormona antimulleriana en ciclo menstrual (4.7 %), hormona antimulleriana en fertilidad (5.6 %), hormona antimulleriana en síndrome de ovario poliquístico (6.5 %), infertilidad (5.6 %), síndrome de ovario poliquístico (15 %), sistema reproductor femenino (5.6 %) y por último utilidad de la hormona antimulleriana (4.7 %) (Fig. 7)

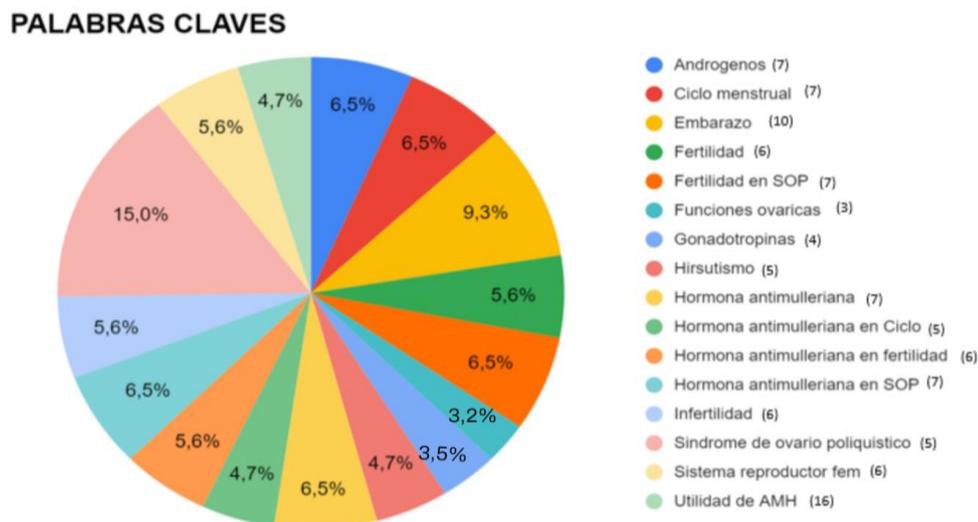


Fig. 7. Palabras clave utilizadas en la búsqueda de información: Imagen propia

Respecto al año de publicación, los artículos encontrados fueron publicados en un rango entre 1984 y 2022. Se determinó que a medida que transcurren los años, las investigaciones frente a la hormona antimulleriana y su papel en el SOP e impacto sobre la fertilidad femenina, ha cobrado mayor importancia, especialmente en el año 2013, en el que se publicaron 11 artículos referentes a este tema (10.28 %) (Fig. 8.)

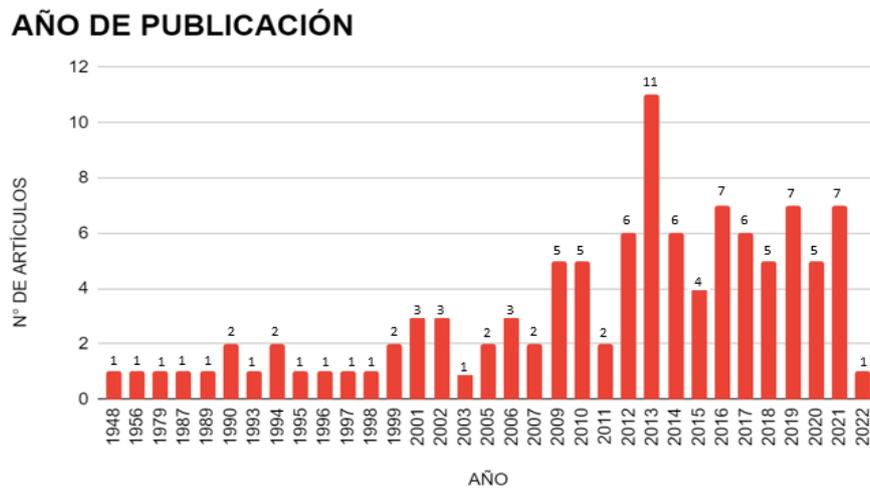


Fig. 8. Año de publicación: Imagen propia

Así mismo las publicaciones encontradas fueron publicadas en su gran mayoría en Estados Unidos con 43 artículos (40.62 %.), seguido por: Argentina con 7 artículos (6.6 %) y Australia con 3 (2.8 %). (Fig. 9.)

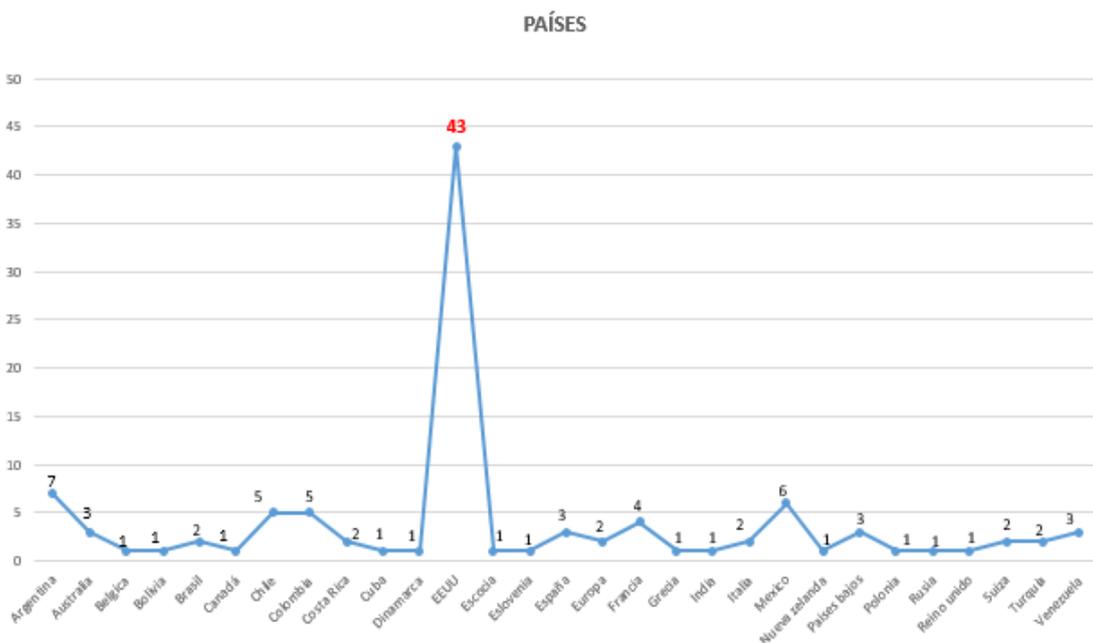


Fig. 9. Países de publicación de los documentos encontrados: Imagen propia

7. DISCUSIÓN.

La AMH es una glicoproteína homodimérica que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), lo que implica que sea reguladora de crecimiento, desarrollo, diferenciación y homeostasis (63,64,68,73). Tiene un papel fundamental en el desarrollo fetal, ya que se sintetiza en la gónada fetal masculina generando los conductos de Wolff con presencia de andrógenos lo que da lugar a epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y finalmente el desarrollo del sistema reproductor masculino; en cambio en el sexo femenino su ausencia permite el desarrollo de los conductos de Müller que son los que originan el útero, las trompas de Falopio y toda la parte superior de la vagina (60).

La AMH mantiene sus niveles bajos durante la niñez en la mujer, sin embargo en el periodo de adolescencia, desarrollo sexual y físico la AMH aumenta (59,62). estimulando las neuronas gonadotropas del hipotálamo, para que secreten la hormona gonadoliberina (GnRH) (69); Promoviendo la secreción hipofisaria de gonadotropinas y en mayor medida de la FSH (42).

Durante el desarrollo del SOP se presenta una sobreexpresión de AMH en los folículos (específicamente en los antrales y preantrales), aumentando la pulsatilidad de GnRH y con ello favoreciendo la secreción excesiva de FSH y LH que contribuyen al hiperandrogenismo, lo cual interfiere con la liberación del óvulo del folículo y contribuye a la infertilidad (76,82).

Para el diagnóstico del SOP se utilizan diferentes estrategias tales como: presentación de síntomas, identificación de ovarios poliquísticos mediante imágenes diagnósticas, el desequilibrio hormonal de FSH, LH, TSH, T3,T4, estradiol (91,92). Complementario a lo anterior la comunidad médica tiene en cuenta el cumplimiento de 2 de los 3 criterios de Rotterdam: hiperandrogenismo bioquímico o clínico, oligoanovulación y morfología ovárica quística (96,97). Diferentes investigadores iniciaron estudios para encontrar un nuevo marcador biológico que tenga relevancia en la salud reproductiva de la mujer, es por esto que se ha estudiado la importancia de la AMH y su utilidad en enfermedades como el SOP el cual afecta directamente la fertilidad femenina (30,52,59,63,.64,70,72). Por lo anterior en los últimos años la cuantificación de AMH ha cobrado gran importancia e incluso se ha postulado como marcador potencial (105).

Dada la diversidad en la presentación del cuadro clínico del SOP, se requiere encontrar un marcador que permita identificar oportunamente los casos de SOP en pacientes que no puedan someterse a las tecnologías diagnósticas utilizadas actualmente (41). Es por esto que la cuantificación de AMH en este pacientes ha cobrado importancia ya que esta hormona presenta un comportamiento particular que le permitiría a futuro poder considerarse como un marcador diagnóstico de esta patología ya que su utilidad radica en que la cantidad de AMH es directamente proporcional a la reserva ovárica (102). Lo anterior se corrobora con el estudio realizado por Bedenk, Vrtačnik-Bokal y Virant-Klun, en el año 2019, en la que concluyeron que AMH tiene valores predictivos para la reserva ovárica, siendo así un potencial marcador de diagnóstico básico de enfermedad ovárica y/o de fertilidad femenina (52).

En este contexto el estudio realizado por Cook (*et al*); (2000) en el que se analizaron sueros de pacientes entre 22 y 35 años de edad, con ciclos menstruales normales durante la ovulación y fase folicular, concluyó que las fluctuaciones de AMH son muy mínimas en el ciclo menstrual normal, ratificando la estabilidad constante de esta hormona, lo que a su vez permite destacar su papel regulador en la foliculogénesis (40).

Por otra parte, Sowers (*et al*), en el 2008, confirmó que la AMH en mujeres sanas próximas a entrar en un estado premenopáusico o menopáusico, evidenciaron una caída importante en los niveles de AMH, lo que también la ha postulado como un marcador de envejecimiento ovárico dada la pérdida progresiva de capacidad folicular cercana a la finalización del periodo menstrual (41).

En el año 2013 Casadei (*et al*), propone que la antimulleriana sea un marcador de diagnóstico para enfermedades que impliquen sintomatología anovulatoria. como en el SOP, sin el cumplimiento de los criterios de la escala de Rotterdam, lo que evidencia que esta escala posiblemente podría dejar pasar casos positivos de este síndrome (40).

Debido a su estabilidad en el comportamiento durante el ciclo menstrual, la AMH es de gran importancia en el diagnóstico de patologías en las que exista una alteración de este ciclo. En el síndrome de ovario poliquístico se evidencia una falla ovárica desde la adolescencia, ocasionando signos y síntomas que afectan drásticamente la etapa reproductiva en la mujer (70). Pellatt (*et al*), en el año 2006 realizó un trabajo experimental con cultivos de células de la granulosa, teca y líquido folicular en roedores, donde demostró que en los casos de SOP normovulatorios se presenta un aumento de 4 veces en los niveles de la AMH mientras que en los casos anovulatorios hay una elevación de 75 veces en

comparación con los valores de referencia. Así mismo se logró evidenciar un aumento en el tamaño del folículo de 9 mm (en respuesta al estímulo de la AMH sobre el folículo), lo que sería un factor determinante para el fracaso de la maduración del folículo, ya que este no será seleccionado por parte de la FSH por su tamaño anormal (42).

Por su parte, Das (*et al.*), en 2006 tomaron aspirado de líquido folicular de folículos de tamaño normal (16 a 18 mm) de 11 mujeres con SOP anovulatorio y 8 mujeres con SOP normovulatorio; demostrando que la producción de la AMH por los folículos en el SOP es 5 veces mayor. De igual forma evidenciaron un aumento en el tamaño del folículo antral de 4 a 8 mm más del tamaño normal, concluyendo que hay una relación directa de la producción de AMH y la presentación del SOP (42).

De igual manera en 2017, Dewailly (*et al.*), realizaron un estudio con 240 pacientes femeninas que se clasificaron en tres grupos según su sintomatología: mujeres sin ninguna sintomatología relacionada con SOP, presunción de SOP (solo hiperandrogenismo o solo oligoanovulación) o SOP con hiperandrogenismo y oligoanovulación; encontrando que la AMH sérica en pacientes con SOP y presunción de SOP estuvo 5 puntos por encima del valor reportado para las pacientes sin SOP (29).

En concordancia con lo anterior en 2017 Capecce junto a la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Argentina, concuerdan con que los niveles de AMH son mayores en las mujeres que padecen SOP, estos investigadores aseguran que el aumento de sus niveles está dado por la foliculogénesis inapropiada que tiene como resultado que los folículos antrales y preantrales, específicamente los antrales pequeños se acumulen y se promueva una producción exacerbada de la hormona. Además los valores de esta son

distintos en mujeres que presentan oligoovulación respecto a los casos de anovulación, ya que para el primer caso son menores, mientras que en el segundo hay una mayor acumulación de folículos inmaduros por lo que la ovulación es escasa (40).

La acumulación del número de folículos en crecimiento dentro de los ovarios de las mujeres que padecen SOP, puede ser explicada porque la AMH produce una ralentización del crecimiento folicular inicial; algunos autores también señalan que este exceso hace que la células de la granulosa de los folículos pequeños presentan un efecto antiatrésico, desencadenando apoptosis de los mismos y generando quistes ováricos (42).

No obstante en el estudio realizado por Owens (et al)., en el año 2019, se tomaron 98 folículos de 31 mujeres, 21 sin SOP y 10 con la patología, cuantificando diferentes hormonas tales como LH, FSH, GnRH y AMH, donde se concluyó que no existe ninguna diferencia ni alteración en la secreción de la AMH en el síndrome de ovario poliquístico, pero si se identifica un aumento en el tamaño de los folículos en diferentes estadios de maduración, asociándolo a la FSH y LH, que son las hormonas más importantes de la educación y capacitación de los mismos (40).

Por otro lado y en concordancia con el estudio anterior, Steiner (*et al*), en el 2016 realizó un estudio con 750 mujeres donde determinó que los niveles de AMH no son precisos para conocer la reserva ovárica dado que existen factores que influyen en la estabilidad de la hormona, así como se demostró que los valores de las hormonas cuantificadas fueron independientes de la capacidad fértil ya que pacientes incluidas en el estudio y con estos resultados lograron concebir después de los 3 meses de inicio del estudio (67).

Respecto a las diferentes técnicas para cuantificación de AMH en principio se reportó el uso de ELISA, (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*). Esta primera técnica fue poco sensible o nula para detectar las concentraciones de AMH en sueros femeninos por lo que Hudson (et al). En el año 2005 utilizó su cuantificación para la evaluación de la función testicular en hombres. No obstante, Corre Eusebe (et al) modificó esta tecnología e implementó una ELISA tipo sándwich en fase sólida (29,73), en la que utilizan anticuerpos poli y monoclonales, dirigidos contra AMH (rhAMH), los cuales tienen la capacidad de reconocer la proregion y la región madura y bioactiva de la hormona (59).

En la actualidad el método de cuantificación estándar para AMH es la utilización de ELISA, estudios publicados demuestran que se han utilizado el ensayo Diagnostic Systems Lab (DSL) y la otra mitad el ensayo Immunotech (IOT). Desafortunadamente, estos ensayos utilizan dos anticuerpos primarios diferentes contra AMH y estándares diferentes y en consecuencia, los valores brutos informados pueden diferir sustancialmente, ya que el ensayo IOT proporciona valores para AMH que son más altos que los obtenidos con el ensayo DSL. Con la reciente consolidación de estas dos empresas por parte de Beckman Coulter y su propiedad exclusiva de la patente para medir la AMH de mamíferos, finalmente hay un único ensayo comercialmente disponible: el ensayo AMH Gen II (87).

En Colombia el método más específico para la cuantificación de la hormona se tiene reportado en el Laboratorio Clínico Hematológico (Medellín, Colombia) utilizan el estuche AMH/MIS ELISA Ultrasensible de Ansh Labs para la medición de la hormona antimülleriana que mide en mayor medida la hormona bioactiva y sus resultados son más seguros dado que no permite que la proteólisis de la muestra pueda interferir con su

cuantificación. Los valores de referencia pueden observarse en la tabla 1 (Niveles de AMH en unidades ng/mL especificada por edades) (26,69).

De acuerdo a la revisión realizada en el presente trabajo se puede determinar que existe una asociación entre los niveles de AMH y el SOP que impactaría la fertilidad en la mujer. Lo anterior explicado porque en el SOP hay un desequilibrio en la foliculogénesis donde la AMH cumple su principal función ya que es la encargada de las primeras presentaciones de los folículos, afectando no solo la maduración sino también otros factores como el tamaño para la correcta captación de estos, dando como resultado un ciclo menstrual irregular, impactando la capacidad fértil en la mujer. Sin embargo, la AMH ha tomado importancia sólo en los últimos años y por ende son pocos los estudios experimentales relacionados con el tema, lo que implica la limitada información de pruebas hechas tanto en humanos como animales y se requiere de más estudios para poder estandarizarla como un marcador de fertilidad.

8. CONCLUSIONES.

La presente revisión permitió identificar el rol fundamental de la AMH en la fisiología del sistema reproductor femenino ya que es una hormona con alta interacción durante la asignación del sexo en la gestación. Además, su función durante el ciclo menstrual es estimular las neuronas GnRH, que van a aumentar la pulsatilidad de la hormona GnRh que va a producir las gonadotropinas. También la AMH está implicada en la selección y liberación de folículos, que posteriormente serán óvulos potencialmente fecundables.

Con la información recolectada en este trabajo se logró inferir que existe una relación entre la presentación de SOP y los niveles de AMH, también evidenciando valores diferentes en casos de SOP anovulatorios y casos normovulatorios. ya que de acuerdo a la revisión se pudo observar que pacientes con SOP normovulatorio presentan niveles superiores entre 4 - 9 puntos por encima del nivel normal y en caso de SOP anovulatorios el valor es mayor llegando a 75 puntos por encima.

La asociación de la AMH, SOP y fertilidad femenina se basa en la hiperproducción de esta hormona en los folículos pequeños que va alterar la producción de GnRH que a su vez producirá más gonadotropinas las cuales van alterar el ciclo menstrual debido a que no se disminuye el pico de LH, no permite que la FSH sea capaz de entrar a las células y capturar el folículo óptimo para su posterior fertilización; por otro lado, la amplitud en la secreción de LH genera niveles altos de andrógenos y así la virilización de la mujer.

RECOMENDACIONES

Actualmente es necesario realizar un estudio con enfoque en la estandarización de esta hormona para el desarrollo de una técnica específica y confiable que tenga en cuenta aspectos como el mecanismo de acción, el metabolismo, condiciones preanalíticas, entre otros. Sin embargo, aún hay un amplio campo investigativo y se evidencia cada día más el interés de estudiar y entender la importancia de la AMH en diferentes ámbitos de la reproducción sexual.

En el área de diagnóstico clínico sería de gran utilidad, adquiriendo una gran tarea para poder mejorar la medición de la AMH, donde permita caracterizar sólo la forma activa, ya que no solo es estandarizar si no llegar a la clarificación de otros sustratos que pueden entorpecer la cuantificación de los niveles de esta hormona.

BIBLIOGRAFÍA.

1. SIROTKIN A. Regulators of, Extracellular Regulators of Ovarian Functions. Nova Science Publishers, Nova biomedical, 2014. [citado 14 de agosto de 2021].
2. Evolución, desarrollo embrionario y psiquismo. Diciembre 2009. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1270/127020306010.pdf>
3. Hicks Gómez JJ. A propósito de la implantación del cigoto [Implantation of the zygote]. Ginecol Obstet Mex. 1990 Apr-May;58 [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2177440/>
4. Gilroy AM, MacPherson B, Ross L, Schulte, et al. Atlas de anatomía Prometheus. Booksmedicos.org. Capítulo 14. Pg 186 - 204. Panamericana. [citado 14 de agosto de 2021]
5. Gosden RG. Fertility preservation: definition, history, and prospect. Semin Reprod Med. 2009 Nov;27(6):433-7. DOI: 10.1055/s-0029-1241051. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19806510/>
6. Sadler TW. Embriología médica Lagman. Capítulo 16. Pg 232 - 243. [citado 14 de agosto de 2021]
7. Garner PR. Artificial insemination. Can Med Assoc J. 1979 Jan 6;120(1):11-2. PMID: 761122. [citado 14 de agosto de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1818810/>
8. Saber más sobre FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA. Sociedad Española de Fertilidad. No 61. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf
9. Gutiérrez Nájjar A, Stern Colin Y Nunes J, Gonzalez Panzzi ME, Orbea Travez M. Pregnancy and birth after assisted reproduction. Reprod Biomed Online. 2002 Jul-Aug;5(1):78-88. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61602-1. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)61602-1/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)61602-1/pdf)

10. Ramos A, Mata D. Gestación y nacimiento en el Antiguo Egipto. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2002 [citado 14 de agosto de 2021];62(2):141–4. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322002000200011
11. Crochetti S. Ser madre, ser mujer, ser humana: las mujeres en el Antiguo Israel, las políticas natalistas y la legitimación religiosa. [Internet]. 2005 [citado 14 de agosto de 2021];9:175–88. Disponible en: <https://repo.unlpam.edu.ar/handle/unlpam/5311>
12. Karahasanoglu A, Uzun I, Ozdemir M, Yazicioglu F. Human Chorionic Gonadotropine in Cul-de-sac Fluid in Tubal Ectopic Pregnancy; A New Diagnostic Approach. J Clin Diagn Res. 2016. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866193/>
13. Greene MZ, Hughes TL, Sommers MS, Hanlon A, Meghani SH. Association of Pregnancy History and Cervical Cancer Screening in a Community Sample of Sexual Minority Women. J Womens Health (Larchmt). 2019 [citado 14 de agosto de 2021]; 0213-0181. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482891/>
14. González L. AVICENA Y LA PROPUESTA DE UNA ANTROPOLOGÍA ARISTOTÉLICO-PLATÓNICA. 2001. No. 218 [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7523201800010001
15. Solas S. Oller C. Ferrari L. Introducción a la filosofía, Argumentación filosófica, Lectura académica. 2013. Universidad de la Plata [citado 14 de agosto de 2021].
16. LA MUJER EN EL RENACIMIENTO ESPAÑOL [Internet]. Bibliotecavirtual Senior.es. [citado 14 de agosto de 2021].
17. Escobar M, Caicedo G, Solarte J, Thomas L, Dávalos D, et al. EMBARAZO ECTÓPICO ABDOMINAL AVANZADO: REPORTE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. 2017. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología. [citado 14 de agosto de 2021].

agosto de 2021]. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/journal/1952/195250686007/html/>

18. WELLS WA. Gabriel Fallopio, one of the 16th century founders of modern anatomy; also distinguished physician and surgeon, 1523-1562. *Laryngoscope*. 1948 Jan;58(1):33-42. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1288/00005537-194801000-00002>
19. Mortazavi MM, Adeeb N, Latif B, Watanabe K, Deep A, Griessenauer CJ, Tubbs RS, Fukushima T. Gabriele Fallopio (1523-1562) and his contributions to the development of medicine and anatomy. *Childs Nerv Syst*. 2013 Jun;29(6):877-80. [citado 14 de agosto de 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965774/>
20. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017 May-Jun;26(3):555-558. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791833/>
21. Stévant I, Papaioannou MD, Nef S. A brief history of sex determination. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Jun 15;468:3-10. doi: 10.1016/j.mce.2018.04.004. [citado 14 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635012/>
22. SPEERT H. Obstetric-gynecologic eponymy; Martin Naboth and cervical cysts. *Fertil Steril*. 1956 Jan-Feb;7(1):66-70. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216322282?via%3Dihub>
23. Shabalova IP, Martsishevskaja RL. Tsitologicheskaja diagnostika fonovykh i predopukholevykh sostoianii po materializ sheiki matki [Cytologic diagnosis of background and precancerous conditions based on specimens from the uterine cervix]. *Lab Delo*. 1990;(7):44-9. Russian. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1699069/>

24. Loaiza NV, Dachner AP, Morales JAV. Generalidades y diagnóstico de la depresión posparto. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2019 [citado 14 de agosto de 2021];4(07). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87980>
25. Hull MG, Cahill DJ. Female infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Dec;27(4):851-76. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70044-x. [citado 14 de agosto de 2021];. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088985290570044X?via%3Dihub>
26. Henao-Ochoa C, Md JD, Md JM, Campuzano-Maya G, Médico. Utilidad clínica de la medición de la hormona Antimülleriana en mujeres [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2017/myl175-6b.pdf>
27. Zylbersztein C. Hormona anti Mülleriana. Su influencia en la salud reproductiva en la mujer. *Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. [citado 14 de agosto de 2021]. Disponible en: http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2008/n1/2_hormona.pdf
28. Aharon D, Sekhon L, Getrajdman C, Naert M, Hanley W, Kerr A, Ghofranian A, Hernandez-Nieto C, Lee JA, Copperman A, Ascher-Walsh C. Association of Myomectomy With Anti-Müllerian Hormone Levels and Ovarian Reserve. *Obstet Gynecol*. [citado 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36441930/>
29. Wang P-Y, Protheroe A, Clarkson AN, Imhoff F, Koishi K, McLennan IS. Müllerian inhibiting substance contributes to sex-linked biases in the brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. *Google.com*. 2009. [citado 17 de septiembre de 2021];106(17):7203–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0902253106>
30. Capece E, Pelanda M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N, et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol*

- Metab [Internet]. 2016 [citado 17 de septiembre de 2021];53(3):106–13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-la-hormona-antimulleriana-como-marcador-S0326461016300377>
31. Fernández-Morales, D. (2005). Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico. *Acta Médica Costarricense*, [Internet] [citado 7 de marzo de 2022] 47(4), 180–185. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000400004
32. Velázquez N, Lilue de Sáez M. Diagnóstico clínico del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Soc venez endocrinol metab* [Internet]. 2007 [citado 7 de marzo de 2022];5(3):16–20. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300005
33. Rittmaster RS, Loriaux DL. Hirsutism. *Ann Intern Med*. 1987 Jan;106(1):95-107. doi: 10.7326/0003-4819-106-1-95. [Internet] [citado 7 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-106-1-95?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
34. Zepa RY, Briceño Y, Lacruz-Rengel M, Cruz L. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA ADOLESCENCIA Y ÁCIDO VALPROICO. ASOCIACIÓN POCO PENSADA. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO [Internet]. Redalyc.org. [citado 7 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375537035006.pdf>
35. Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5603-5613. [citado 7 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510481/>

36. Fonseca C. 2018. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. [citado 7 de marzo de 2022]; 3(6) Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/130/310>
37. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016. [citado 7 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045492/>
38. Pardo Novak A. El misterio de los Ovarios Poliquísticos. *Ciencia médica [Internet].* 2012 [citado 7 de marzo de 2022];15(1):26–8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332012000100008
39. Salazar M. 2015. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: IMPORTANCIA DE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales UDCA. Edu.co. [citado el 27 de abril de 2022]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/458/MONOGRAFIA%20sx%20ova%20polisquistico.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
40. Capece E, Pelanda M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N, et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. *Rev Argent Endocrinol Metab [Internet].* 2016 [citado el 10 de mayo de 2022];53(3):106–13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-la-hormona-antimulleriana-como-marcador-S0326461016300377>
41. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproducción.* 2006. [citado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388003/>
42. Sir-Petermann T, Ladrón de Guevara A, Villarroel AC, Preisler J, Echiburú B, Recabarren S. Síndrome de ovario poliquístico y embarazo [Polycystic ovary syndrome and pregnancy].

- Rev Med Chil. 2012. [citado el 20 de mayo de 2022]; 80(6): 515 – 519 Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000700015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
43. Leong I. Reproductive endocrinology: Restoring ovarian function. Nat Rev Endocrinol. 2018. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.171>
44. ATLAS DE ANATOMÍA HUMANA. Ed. Elsevier. Ed. 7a. 2019. Pg 186 - 204. Panamericana. [citado 2 de mayo de 2022]
45. Ross M, Pawlina W. Histología, texto y atlas color con biología celular y molecular. Capítulo 23. Pg 828 - 864. Panamericana. [citado 2 de mayo de 2022]
46. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. Reprod Biomed Online. 2014. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(14\)00117-5/fulltext#%20](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(14)00117-5/fulltext#%20)
47. Guyton A. Tratado de fisiología médica. 2021. 13va edición. Pág 940 - 951. Libro físico [citado 2 de mayo de 2022]
48. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Cheng Y. Ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol. 2021 Nov;225(5):B23-B25. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00675-X/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00675-X/fulltext)
49. Kiesner J, Eisenlohr-Moul T, Mendle J. Evolution, the Menstrual Cycle, and Theoretical Overreach. Perspect Psychol Sci. 2020 Jul;15(4):1113-1130. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334061/>
50. Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes. Endocr Rev. 2019 Apr 1;40(2):369-416. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405411/>

51. Harris BS, Steiner AZ, Jukic AM. Ovarian Reserve Biomarkers and Menstrual Cycle Length in a Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Aug 18;106(9):e3748-e3759. [citado 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772306/>
52. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Jan;37(1):89-100. [citado 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000586/>
53. Capece E, Pelanda M, Di Cugno M, González E, Buongiorno G, et al. La hormona antimulleriana, como marcador de función ovárica. *Endocrinol Metab* 2016. [citado de 17 mayo de 2022]. Disponible en http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342016000300005
54. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update.* 2012 Jan-Feb;18(1):73-91. [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22068695/>
55. Weghofer A, Schnepf S, Barad D, Gleicher N. The impact of luteinizing hormone in assisted reproduction: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Jun;19(3):253-7. [citado 24 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495642/>
56. Bancroft J. The menstrual cycle and the well being of women. *Soc Sci Med.* 1995 Sep;41(6):785-91. [citado 24 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8571149/>
57. Liu M, Murthi S, Poretsky L. Polycystic Ovary Syndrome and Gender Identity. *Yale J Biol Med.* 2020 Sep 30;93(4):529-537. [citado 24 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33005117/>
58. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 22: 657-74, 2001

59. Kumar A, Kalra B, Patel A, McDavid L, Roudebush WE. Desarrollo de un ELISA de hormona antimülleriana (AMH) de segunda generación. *J Immunol Methods* [Internet].(1–2):51–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801125/> [citado 17 de junio de 2022]. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801125/>
60. Barad DH. Antimüllerian hormone-levels not written in stone. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):83-84. [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(21\)00424-6/fulltext#%20](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00424-6/fulltext#%20)
61. Merlotti L, Kuohung W, Rinehart J. Current clinical applications of antimullerian hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Dec;25(6):373-376. [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Abstract/2018/12000/Current_clinical_applications_of_antimullerian.4.aspx
62. Rey R. Diferenciación sexual embrio-fetal: De Las moléculas a la anatomía. *Rev chil anat*. 2001;19(1):75–82. [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-98682001000100012
63. HF, HORMONA ANTIMÜLLERIANA: la hormona testicular fetal que mejor refleja la reserva ovárica adulta. [Internet]. *Circulomedicorosario.org*. *Rev. Méd. Rosario* 80: 6-8, 2014 [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.ciculomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/b883dcRey.pdf>
64. González D, Noffal V. Hormona antimulleriana: Nueva herramienta para evaluación de fertilidad. [Internet]. *Org. ar. Español*. [citado 17 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms132e.pdf>
65. Durán JP. Estudio molecular de la regulación transcripcional en los genes SF1, WT1, GATA4 y ZPFM2 en pacientes con alteraciones en el desarrollo gonadal. 2009. [citado 21 de junio de 2022]. Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/handle/123456789/4332?show=full>

66. La Marca A. Ovarian antimüllerian hormone system: more complex than was thought. *Fertil Steril*. 2019. [citado 21 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)30421-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)30421-2/fulltext)
67. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *JAMA*. 2017 [citado 21 de junio de 2022]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2656811>
68. Konishi S, Nishihama Y, Iida A, Yoshinaga J, Imai H. Association of antimüllerian hormone levels with menstrual-cycle type and dysmenorrhea in young asymptomatic women. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1439-43 [citado 21 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25226856/>
69. Búsqueda . Otras secciones de este sitio [Internet]. Medigraphic.com. [citado 21 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2002/un026e.pdf>
70. Grynnerup A, Lindhard A, Sorensen S. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility – an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1252-60. [citado 14 de julio de 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22646322/>
71. Steiner AZ. Antimüllerian hormone is a predictor of cumulative probability of pregnancy following ovarian stimulation with gonadotropins and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 202. [citado 14 de julio de 2022] Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(21\)00500-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00500-8/fulltext)
72. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2021;78(1):1–16. [citado 14 de julio de 2022] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-020-03576-x>

73. Clemente N, Wilson C, Faure E et al (1994) Clonación, expresión y empalme alternativo del receptor de la hormona antimülleriana. *Mol Endocrinol* 8:1006–1020 [citado 14 de julio de 2022] Disponible en: <https://academic.oup.com/mend/article/8/8/1006/2715026?login=false>
74. Faure E, Gouédard L, Imbeaud S et al (1996). Las isoformas mutantes del receptor de la hormona antimülleriana tipo II no se expresan en la membrana celular. *J Biol Chem* 271:30571–30575. [citado 14 de julio de 2022] Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)79101-7/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)79101-7/fulltext)
75. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2013 [citado 3 de agosto de 2022];99(1):63. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)02242-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)02242-X/fulltext)
76. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1989 [citado 3 de agosto de 2022];68(1):173–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/68/1/173/2653356?redirectedFrom=fulltext&login=false>
77. Tarlatzis BC , Fauser BCJM , Legro RS , et al. Consenso sobre el tratamiento de la infertilidad relacionada con el síndrome de ovario poliquístico. *Hum reproducción*. 2012 ;23(3): 28 - 38. [citado 10 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)02552-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)02552-0/fulltext)
78. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010; 25(2):544-51. [citado 10 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/25/2/544/673002?login=false>

79. Facio A. Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos [Internet]. Conicyt.cl. [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhog/v80n6/art13.pdf>
80. Madnani N, Khan K, Chauhan P, Parmar G. Polycystic ovarian syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013;79:310-321 [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://ijdvl.com/polycystic-ovarian-syndrome/>
81. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. Horm Res Paediatr [Internet]. 2017;88(6):371–95. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000479371>
82. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:165-9. [citado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/1/165/2866199?login=false>
83. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Australian ovarian cancer study group and Australian national endometrial cancer study group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: An Australian case-control study. Cancer Causes Control 2010;21:2303-8. [citado 22 de agosto de 2022] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-010-9658-7>
84. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. Fertil Steril 1994;62:20-7. [citado 22 de agosto de 2022] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216568101?via%3Dihub>

85. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800. [citado 22 de agosto de 2022] Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/18/6/774/2530788?login=false>
86. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:1-17. [citado 22 de agosto de 2022] Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2265.2003.01842.x?sid=nlm%3Apubmed>
87. ObNelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2011 [citado el 16 de enero de 2023];23(4):411–20. Disponible en: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)00352-X/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)00352-X/fulltext)
88. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007;49(1):109–16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970602657X>
89. Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2013 [citado 24 de agosto de 2022];19(12):828–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gat065>
90. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2015;83(6):376–89. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000375530>
91. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 [citado 24 de agosto de 2022];203(3):201.e1-5. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(10\)00306-6/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(10)00306-6/fulltext)

92. Di Fede G, Mansueto P, Pepe I, Rini GB, Carmina E. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women with mild hirsutism and no other significant clinical symptoms. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 [citado 24 de agosto de 2022];94(1):194–7. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)00475-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)00475-0/fulltext)
93. Lara HE, Ferruz JL, Luza S, Bustamante DA, Borges Y, Ojeda SR: Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 1993; 133: 2690–2695. [citado 24 de agosto de 2022] Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/133/6/2690/3035996?redirectedFrom=fulltext&login=false>
94. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teede HJ. Women’s experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Fam Pract* [Internet]. 2014 [citado el 8 de septiembre de 2022];31(5):545–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/fampra/article/31/5/545/536592?login=false>
95. Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Yarali H, Oto A. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2006 [citado el 8 de septiembre de 2022];11(4):306–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00122.x>
96. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 [citado el 8 de septiembre de 2022];81(1):19–25. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(03\)02853-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(03)02853-X/fulltext)
97. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society: Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2006; 91: 4237–4245. [citado el 16 de octubre de 2022] Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/11/4237/2656314?login=false>
98. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R: National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). NIH EbMW Report. Bethesda, National Institutes of Health, 2012, vol 1, pp 1–14. [citado el 16 de octubre de 2022] Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/11/4325/2834812?login=false>
99. Kollmann M, Martins WP, Lima ML, Craciunas L, Nastri CO, Richardson A, Raine-Fenning N. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016. [citado el 16 de octubre de 2022] Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15898>
100. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2010 [citado el 22 de noviembre de 2022];16(1):51–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmp024>
101. Machain R y Hernández I. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*. Vol 7, Núm. 2 [Internet]. 2014 [citado el 22 de noviembre de 2022]; 7:83-95. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/reproduccion/mr-2014/mr142d.pdf>
102. Colle J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M y Brichant G. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad: descripción general y conocimientos de los tratamientos putativos. Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital CHR Liege, University of Liege, Liege, Belgium. [Internet]. 2020 [citado el 22 de noviembre de 2022]; VOL. 37, NO. 10, 869–874 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2021.1958310?scroll=top&needAccess=true>

103. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, Catteau-Jonard S, Robin G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 9;11:641. doi: 10.3389/fendo.2020.00641. [citado el 10 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509053/#B20>
104. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in perfollicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1927-33. [citado el 10 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048913/>
105. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5789-96. [citado el 1 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10579345/>
106. Vanhauwaert PD. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2021;32(2):166–72. [citado el 1 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864021000195>
107. Sir-Petermann T, Maliqueo YM, Pérez-Bravo F, Angel BB, Carvajal PF, del Solar P MP, et al. Síndrome de ovario poliquístico: la importancia de establecer su diagnóstico. *Rev Med Chil* [Internet]. 2001 [citado el 22 de febrero de 2023];129(7):805–12. [citado el 1 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000700015