

La hormona antimulleriana y el síndrome de ovario poliquístico

Antimullerian hormone and polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Aimee Álvarez Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4751-7835>

Gisel Ovies Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Maité Cabrera Gámez¹ <https://orcid.org/000-0001-8095-8574>

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico, por su gran diversidad fenotípica ha sido y es objeto de debate. Es en este contexto que en los últimos años se ha propuesto la medición de la hormona antimulleriana como un indicador más eficaz en la evaluación de la disfunción folicular.

Objetivo: Compilar información sobre la hormona antimulleriana y su utilidad diagnóstica en el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Revisión bibliográfica de 57 artículos obtenidos de las bases de datos Google Académico, Medline y Pubmed.

Conclusiones: La concentración intrafolicular de hormona antimulleriana es inversamente proporcional al tamaño del folículo ovárico y sus niveles séricos son proporcionales a la reserva de folículos en estadio preantral o antral pequeño. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico se ha observado incremento de hormona antimulleriana que se cree juega un papel en la patogenia de las alteraciones de la foliculogénesis y la disfunción ovárica. Por ello, la determinación de hormona antimulleriana se ha empleado con fines

diagnósticos, como indicador de reserva folicular o como predictor de la respuesta a los tratamientos. Sin embargo, las dificultades técnicas para la medición y la variabilidad poblacional e interindividual, han llevado a que su utilidad práctica para el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico no haya podido establecerse consistentemente.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; hormona antimulleriana; diagnóstico síndrome de ovario poliquístico.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of polycystic ovary syndrome, due to its great phenotypic diversity, has been and is the subject of debate. It is in this context that in recent years the measurement of anti-Müllerian hormone has been proposed as a more effective indicator in the evaluation of follicular dysfunction.

Objective: Compile information on the antimullerian hormone and its diagnostic utility in polycystic ovary syndrome. **Methods:** Bibliographic review of 57 articles obtained from the Google Scholar, Medline and Pubmed databases.

Conclusions: The intrafollicular concentration of anti-Müllerian hormone is inversely proportional to the size of the ovarian follicle and its serum levels are proportional to the reserve of follicles in the preantral or small antral stage. An increase in anti-Müllerian hormone has been observed in women with polycystic ovary syndrome, which is believed to play a role in the pathogenesis of abnormal folliculogenesis and ovarian dysfunction. For this reason, the determination of anti-Müllerian hormone has been used for diagnostic purposes, as an indicator of follicular reserve or as a predictor of response to treatment. However, the technical difficulties for the measurement and the population and inter-individual variability have meant that its practical utility for the diagnosis of polycystic ovary syndrome has not been consistently established.

Keywords: polycystic ovary syndrome; antimullerian hormone; Diagnosis of polycystic ovary syndrome.

Recibido: 24/03/2021

Aprobado: 11/01/2021

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia.^(1,2,3) Su etiopatogenia es multifactorial y no totalmente elucidada,^(4,5,6) lo que condiciona que el diagnóstico haya sido, y sea, objeto de debate. La gran diversidad fenotípica del síndrome, asociado al desarrollo de los medios diagnósticos, hacen que sea difícil instaurar criterios uniformes y que sigan existiendo controversias y desacuerdos.^(7,8,9) En este sentido, en los últimos años se han reevaluado los criterios ecográficos^(10,11) y se ha propuesto la medición de la hormona antimulleriana (AMH, por sus siglas en inglés) como un indicador más eficaz en la evaluación de la disfunción folicular en el SOP.^(12,13)

Por lo antes expuesto, el colectivo de autores se propuso compilar información sobre la hormona antimulleriana y su utilidad diagnóstica en el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos

Se realizó una investigación bibliográfica en las bases de datos Google Académico, Medline y Pubmed. Se emplearon como motores de búsqueda “hormona antimulleriana”, “hormona antimulleriana y SOP”. Se seleccionaron 57 artículos referidos a estudios básicos y clínicos, con énfasis en publicaciones de los últimos 5 años.

Hormona antimulleriana

La AMH es una glucoproteína homodimérica unida por puentes disulfuro, con un peso molecular de 140Kd, miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF β).^(14,15) Fue primeramente conocida por su papel en la regresión de los conductos de Müller durante la diferenciación sexual masculina (de donde deriva su nombre).⁽¹⁶⁾ Estudios posteriores revelaron que no solo se produce en los testículos, sino también en el ovario y que desempeña otras funciones, tanto en el sexo masculino como en el femenino.^(17,18)

El gen que codifica su síntesis se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19 y tiene 5 exones. Se produce como una pro-hormona que, luego de secretada, sufre escisión de una

parte de la molécula, un fragmento C-terminal, que es la forma activa de la hormona. Ejerce su acción a través del receptor de AMH tipo II (AMHR II) cuya síntesis se codifica por un gen localizado en el cromosoma 12. El único ligando conocido del AMHR II es la AMH, lo que determina su sensibilidad órgano específica. La unión AMH-AMHR II activa receptores de AMH tipo I (ALK2, ALK3, ALK6) y se crea una vía de señalización que regula genes nucleares.^(14,15,19)

A nivel ovárico, la AMH se secreta por las células de la granulosa, pero se expresan receptores en la granulosa y la teca.^(19,20,21) Actúa como moduladora de la foliculogénesis temprana y protectora de la reserva folicular mediante la inhibición del reclutamiento de los folículos primordiales, de la selección folicular múltiple y del desarrollo folicular en sus estadios iniciales.^(11,19,20) Se cree que ejerce estas acciones a través de la disminución de la sensibilidad a la FSH y de la actividad de las aromatasas dependientes de FSH en las células foliculares.^(22,23)

La concentración intrafolicular de AMH es inversamente proporcional al tamaño del folículo y al nivel del líquido folicular. Se secreta principalmente en los folículos preantrales y antrales pequeños (menos de 4-5 mm). Disminuye gradualmente con el desarrollo folicular, siendo más pronunciada esta disminución una vez que alcanzan los 8 mm o se selecciona el folículo dominante y se hace indetectable cuando el tamaño folicular es mayor de 10 mm.^(11,20,24) Los niveles séricos son proporcionales a la reserva ovárica de folículos en estadio preantral o antral pequeño^(24,25,26,27) y no varían con el ciclo menstrual,⁽²⁵⁾ lo que le confiere cierta ventaja para su determinación.

Los valores séricos de AMH varían con la edad. En recién nacidos varones son muy altos (749 a 1930 pmol/L) mientras que en adultos es de 10,7 a 98 pmol/L. En la mujer se ha descrito un pico poco después del nacimiento (sugiere que también experimentan una “mini pubertad” del recién nacido) seguido de un aumento sostenido hasta los 9 años. Se produce una disminución ligera entre los 9-15 años (relacionada con la pubertad) y un incremento posterior que alcanza su pico máximo a los 25 años. La reducción gradual del número de folículos en la etapa reproductiva produce disminución en los niveles circulantes de AMH, a una tasa bastante constante, hasta alcanzar el límite de detección alrededor de los 50 años, con grandes variaciones étnicas e interindividuales.^(14,28)

En la práctica clínica la AMH se usa no solo con fines diagnósticos, sino también como predictor de la respuesta a los tratamientos.^(29,30,31) Existen diversos inmunoensayos ELISA para determinar su concentración, pero presentan muchas dificultades técnicas. La hormona tiene gran heterogeneidad en las proporciones circulantes de formas inactivas y formas activas,^(25,26) lo que constituye un problema para la interpretación de los resultados. Por otra parte, existe alta variabilidad interindividual, secundaria a las fluctuaciones biológicas y a que el número de folículos antrales es muy diverso entre mujeres de edad similar.⁽³²⁾

Además, los ensayos tienen interferencia por el complemento C1q y C3, y la sensibilidad muestra gran variabilidad interlaboratorios.^(33,34,35) Factores como el tabaquismo, el sobrepeso corporal, el estado de la vitamina D, los polimorfismos del receptor de la AMH y otros, se ha reportado que pueden modificar las concentraciones circulantes.^(13,36,37,38) También se han demostrado variaciones étnicas que señalan que las mujeres afroamericanas e hispanas tienen niveles séricos más bajos que las caucásicas.⁽³⁸⁾ Por todas estas razones, no ha sido posible establecer un acuerdo sobre los valores de referencia.

Hormona antimulleriana y el síndrome de ovario poliquístico

La utilidad de la medición de la AMH en el SOP con fines diagnósticos y como indicador de reserva folicular o como predictor clínico ha sido muy estudiada en los últimos tiempos. Existe amplia evidencia en la que se señala que las mujeres que padecen SOP tienen incremento de los niveles séricos de la hormona. La AMH es un excelente sucedáneo del conteo folicular y muestra correlación con los niveles de andrógenos, la LH sérica, la proporción LH/FSH, la resistencia a la insulina y la severidad de los síntomas.^(39,40,41,42,43)

En el diagnóstico del SOP muchos autores consideran la concentración de AHM sérica como un mejor indicador de la población de folículos ováricos pequeños, por lo que se ha propuesto para reemplazar el criterio de morfología ovárica de la ecografía.^(13,44) También se ha señalado que, al tener menos fluctuaciones, su utilidad diagnóstica es superior a la de los andrógenos o las gonadotropinas.^(32,43,45)

Como indicador pronóstico, existen estudios que demuestran su valor predictivo para el desarrollo del SOP en niñas, adolescentes y adultas jóvenes^(43,46,47,48), o en mujeres con manifestaciones clínicas aisladas.^(43,49) Asimismo, se ha empleado para predecir la respuesta al tratamiento inductor de la ovulación en portadoras del síndrome,^(32,50,51) lo que le confiere

utilidad clínica en la elección de la estrategia terapéutica y en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se cree que el incremento de AHM en estas mujeres no solo se relacione con el mayor número de folículos que caracteriza al síndrome, sino que juega un papel en la patogenia de las alteraciones de la foliculogénesis y la disfunción ovárica.⁽²⁸⁾ Esta sospecha se fundamentó en primera instancia en estudios que demuestran que las concentraciones de AMH son mayores en las mujeres con fenotipos anovuladores que en las que presentan el fenotipo ovulatorio.⁽⁴³⁾

Aunque el mecanismo específico que vincula a la AMH con la patogenia del SOP no está claramente establecido, se postulan varias hipótesis. Las concentraciones aumentadas de AMH que se observan clásicamente en estas mujeres se han explicado por el incremento en el número de folículos, pero se ha demostrado que la producción individual de estos está incrementada.^(39,40) Al mismo tiempo, se plantea que el aumento excesivo de las concentraciones intraováricas de AMH condiciona un ambiente disfuncional, en que el rol fisiológico de la hormona (de inhibición del crecimiento folicular) se convierte en un factor que frena el desarrollo de los folículos y propicia la anovulación y el arresto.^(19,28,52,53)

Algunos estudios han detectado niveles particularmente altos de AMH en mujeres con SOP que tienen resistencia a la insulina, así como la reducción de éstos tras el tratamiento prolongado con metformina. Estos hallazgos han llevado a que se proponga la hiperinsulinemia como otra posible causa de la elevación de AMH en el SOP. No obstante, los resultados no son consistentes y el efecto directo de la insulina en las células de la granulosa no está claramente verificado.^(42,54)

Más recientemente se han demostrado receptores para AMH en las neuronas del hipotálamo, lo que permite suponer que la hormona tiene una función reguladora también a ese nivel. Se ha confirmado que la AMH induce la secreción de LH por estímulo de las neuronas productoras de GnRH.⁽¹⁹⁾ Basado en estos resultados, se propone al aumento de los niveles de LH y su acción prematura en las células de la granulosa como un mecanismo adicional en el aumento de AMH del SOP.^(50,55,56,57)

En relación con los puntos de corte para los niveles de AMH que se recomiendan como diagnóstico o pronóstico del SOP, como ya se ha dicho, los resultados no son homogéneos. *Hart*⁽⁴⁵⁾ evaluó una muestra de adolescentes y concluyó que el valor de 4,3 ng/mL deja de

diagnosticar el 48 % de los casos con SOP. *Li*⁽⁴⁶⁾ encontró una especificidad del 70 % y sensibilidad del 61,7 % para el valor de corte en 8 ng/mL. *Dewailly*,⁽⁴³⁾ mediante análisis de la curva ROC estableció un nivel de AMH en suero de 4,9 ng/ml como sucedáneo de la MOP, con una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 97 %. También se ha propuesto que la combinación de AMH>6,72 ng/mL y LH>6 IU/L diagnostica el 82,6 % de las mujeres con SOP.⁽²⁸⁾

Las dificultades técnicas y la variabilidad poblacional e interindividual previamente comentadas han llevado a que la utilidad práctica de la determinación de AMH para el diagnóstico del SOP no haya podido establecerse consistentemente. En la reciente guía internacional para el manejo del SOP,⁽⁵⁷⁾ elaborada a partir de una acuciosa revisión de los estudios realizados hasta el momento y consensada en 2018, se establece que no existe evidencia suficiente para recomendar la AMH como una alternativa en la detección de la morfología de ovario poliquístico o como un criterio diagnóstico aislado de SOP.

Conclusiones

Los autores consideran que para tener una evidencia más sólida se requiere la estandarización de los métodos de detección y el establecimiento de puntos de cortes basados en grandes estudios poblacionales, que incluyan diferentes edades y grupos étnicos.

Agradecimientos

El colectivo de autores quiere agradecer especialmente a Mariel Andrea Carnero Herrán y a Juan Peralta Lusón por su contribución con el estudio realizado.

Referencias bibliográficas

1. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2589. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>

2. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-336. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
3. McCartney CR, Marshall JC. Clinical practice. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1514916>
4. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 [acceso: 28/12/2021];2:16057. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201657>
5. Pasquali R. Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9(4):123-34. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018818756790>
6. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, *et al.* Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res.* 2019;8:565. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1>
7. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, *et al.* Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral *versus* unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1510-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121>
8. Mohd M, Maqbool M, Dar MA, Mushtaq I. Polycystic Ovary Syndrome, a modern epidemic: An overview. *JDDT.* 2019 [acceso: 28/12/2021];9(3):641-4. Disponible en: <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2661>
9. Popescu I, Ionescu C, Dimitriu M, Bohîltea R, Viezuină R, Davitoiu B, *et al.* Controversies in polycystic ovarian syndrome. *Gineco.* 2017 [acceso: 28/12/2021];13:42-5. Disponible en: <http://gineco.eu/system/revista/37/42-45.pdf>
10. Sujata K, Swoyam S. 2D and 3D Trans-vaginal Sonography to Determine Cut-offs for Ovarian Volume and Follicle Number per Ovary for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Indian Women. *J Reprod Infertil.* 2018 [acceso: 28/12/2021];19(3):146-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104427/>
11. Christ JP, Vanden Brink H, Brooks ED, Pierson RA, Chizen DR, Lujan ME. Ultrasound features of polycystic ovaries relate to degree of reproductive and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2015;103(3):787-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.094>

12. Tam M, Le MT, Le VN, Le DD, Nguyen VQ, Chen C, *et al.* Exploration of the role of anti - Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(4):579-85. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13934>
13. Singh AK, Singh R. Can anti-Mullerian hormone replace ultrasonographic evaluation in polycystic ovary syndrome? A review of current progress. *Indian J Endocr Metab*. 2015 [acceso: 28/12/2021];19(6):731-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673800/>
14. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062>
15. McLennan IS, Pankhurst MW. Anti-Müllerian hormone is a gonadal cytokine with two circulating forms and cryptic actions. *J Endocrinol*. 2015;226(3):R45-57. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0206>.
16. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13633-016-0038-2>
17. Karakas SE. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2017;471:248-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.009>
18. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, *et al.* Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*. 2016;7:10055. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>
19. Carlsson IB, Scott JE, Visser JA, Ritvos O, Themmen AP, Hovatta O. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2223-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/del165>
20. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-Müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology*. 1984;114(4):1315-20. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-114-4-1315>
21. Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, *et al.* Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa

- cells. Fertil Steril. 2011;96(5):1246-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.015>
22. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, *et al.* Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. Endocrinology. 2001;142(11):4891-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo.142.11.8486>.
23. Xu J, Bishop CV, Lawson MS, Park BS, Xu F. Anti-Müllerian hormone promotes pre-antral follicle growth, but inhibits antral follicle maturation and dominant follicle selection in primates. Hum Reprod. 2016;31(7):1522-30. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew100>.
24. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod. 2006;21(12):3103-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/del291>.
25. Pankhurst MW, Mc Lennan IS. Human blood contains both the uncleaved precursor of anti-Müllerian hormone and a complex of the NH₂- and COOH-terminal peptides. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013;305(10):E1241-7. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00395.2013>.
26. Dilaver N, Pellatt L, Jameson E, Ogunjimi M, Bano G, Homburg R, *et al.* The regulation and signalling of anti-Müllerian hormone in human granulosa cells: relevance to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2019;34(12):2467-79. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dez214>.
27. Qi X, Pang Y, Qiao J. The role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis and pathophysiological characteristics of polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;199:82-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.029>
28. Oh SR, Choe SY, Cho YJ. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. Clin Exp Reprod Med. 2019;46(2):50-9. DOI: <https://doi.org/10.5653/cerm.2019.46.2.50>
29. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3332-40. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1393>

30. Liu XY, Yang YJ, Tang CL, Wang K, Chen JJ, Teng XM, *et al.* Elevation of antimüllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproduction: effect of insulin. *Fertil Steril.* 2019;111(1):157-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.022>
31. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers.* 2016;2016:5246217. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5246217>
32. Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, *et al.* Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(7):467-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.006>
33. Han X, McShane M, Sahertian R, White C, Ledger W. Pre-mixing serum samples with assay buffer is a prerequisite for reproducible anti-Mullerian hormone measurement using the Beckman Coulter Gen II assay. *Hum Reprod.* 2014;29(5):1042-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu050>.
34. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, *et al.* Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3085-91. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/des260>.
35. Seifer DB, Golub ET, Lambert G, Benning L, Anastos K, Watts DH, *et al.* Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1674-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.110>.
36. Tal R, Seifer DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:818912. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/818912>.
37. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurina A, Plociennik L, Jakiel G, *et al.* Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(11):1259-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0497-6>.
38. Pankhurst MW. A putative role for anti-Müllerian hormone (AMH) in optimising ovarian reserve expenditure. *J Endocrinol.* 2017;233(1):R1-R13. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0522>.

39. Łebkowska A, Kowalska I. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol.* 2017;68(1):74-8. DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0065>.
40. Bhide P, Homburg R. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:38-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.004>.
41. 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(4):970-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.001>.
42. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, Catteau S, Robin G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:641. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00641>.
43. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):709-24. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw027>.
44. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche 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(2):323-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deg042>.
45. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, *et al.* Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2010;94(3):1118-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.002>.
46. Li L, Chen X, Mo Y, Chen Y, Wenig M, Yang D. Elevated serum anti-mullerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(17-18):519-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1426-x>.
47. Sopher AB, Grigoriev G, Laura D, Cameo T, Lerner JP, Chang RJ, *et al.* Anti-Mullerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of polycystic ovary syndrome

- in nonobese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1175-9. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0128>.
48. Carmina E, Fruzzetti F, Lobo RA. Increased anti-Mullerian hormone levels and ovarian size in a subgroup of women with functional hypothalamic amenorrhea: further identification of the link between polycystic ovary syndrome and functional hypothalamic amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):714.e1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.055>.
49. Eldar T, Margalioth EJ, Gal M, Ben A, Algur N, Zylber E, *et al.* Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1814-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh873>.
50. Xi W, Yang Y, Mao H, Zhao X, Liu M, Fu S. Circulating anti-mullerian hormone as predictor of ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2016;9:3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0214-2>
51. Ramezani F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipour A, Jalali S, Moini A. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(5):503-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.01.010>.
52. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):367-78. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn015>.
53. Fonseca HP, Brondi RS, Piovesan FX, Miklos TG, Aldrighi JM. Anti-Mullerian hormone and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):667-70. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.920004>.
54. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction.* 2010;139(5):825-33. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-09-0415>.
55. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):318-23. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030932>.

56. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci A, Volpe A. Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1547-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.057>.

57. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al*. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-18. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.