Hormona antimülleriana: su significado en ginecología

Dr. Carlos Allami

*Jefe del Grupo de Reproducción Humana Hospital Carlos Durand
Buenos Aires, Argentina*

El desarrollo de métodos que posibiliten la detección o localización específica de tejidos ha constituido un arduo desafío en el campo de variadas especialidades médicas en los últimos años.

La confirmación de la presencia de la célula o tejido en estudio adquiere especial relevancia en el análisis e implementación del diagnóstico y tratamiento de las más diversas patologías, lo que permite definir la estrategia médica más adecuada.

En el caso de la hormona antimülleriana (HAM), desarrollada en la década de los sesenta para la investigación de la patología testicular, ha sucedido una evolución natural en relación con su indicación original y actualmente encontramos su aplicación más trascendente en variadas formas de la patología ovárica.

Considerando que constituye un marcador específico de la presencia de células granulosa, que son integrantes indispensables de la estructura folicular gonadal, se ha propuesto la evaluación de la HAM en un amplio espectro de enfermedades gonadales, incluyendo patología reproductiva y ginecoendocrina específica, y su indicación se ha extendido a enfermedades oncológicas del ovario.

Respecto de esta última aplicación, la HAM es un parámetro específico para el diagnóstico y control evolutivo de los tumores de células de la granulosa, que a través del registro de sus curvas evolutivas permite una interpretación representativa de la evolución de la enfermedad.

Por ello, se ha constituido en indicador de referencia de la efectividad terapéutica aplicada en estos casos, así como en una pauta confiable para establecer el pronóstico de la paciente.

También puede ser de utilidad en la evaluación evolutiva de pacientes jóvenes con patología tumoral que deben efectuar tratamientos con citostáticos. En estos casos, puede resultar de utilidad la detección de los valores de HAM previos al tratamiento, para su comparación cuando éste finaliza y así disponer de un indicador del grado de afectación gonadal inducido. Este dato puede ser de gran utilidad futura en la interpretación del devenir de la actividad endocrina gonadal, y fundamentalmente en la evaluación de las perspectivas reproductivas de dichas pacientes.

La investigación de la reserva folicular ovárica ha generado uno de los temas más conflictivos de

la medicina reproductiva, tanto por su repercusión en la vida endocrinológica de la mujer como por el significado que guarda en la proyección de su fertilidad.

La aplicación de la interpretación de los niveles circulantes de la HAM para dilucidar dicho interrogante ha abierto un campo de discusión y análisis de gran interés, que agrega una alternativa valiosa para evaluar las posibilidades de la paciente de concebir un hijo.

Dicha interpretación se vio inicialmente sesgada por cuestiones relacionadas con la diversidad de métodos utilizados para la evaluación de la HAM, que justificaron dificultades en la correlación y el análisis de sus resultados, lo que sugiere cierto escepticismo asociado a las conclusiones iniciales, en relación con su verdadero significado. Complementariamente, el desconocimiento de cómo y cuánto se pierde de masa folicular en los distintos momentos y eventos de la historia de una mujer, impidió tener una curva comparativa aplicable en general para establecer su verdadera importancia.

El concepto que acepta que la pérdida de folículos es un proceso variable y singular incluye que dicha pérdida se encuentra vinculada a factores heterogéneos e individuales, por ello es lógica la búsqueda de un indicador específico del estado gonadal válido para cualquier grupo etario.

La declinación progresiva de la reserva folicular con la edad también es un conocimiento aplicable en general, aunque la experiencia clínica demuestra en forma recurrente respuestas ováricas discordantes con la edad, lo que confirma la absoluta individualidad de cada mujer al respecto.

Obviamente, la connotación siguiente trasciende el aspecto reproductivo para proyectarse en la continuidad de la actividad cíclica de la mujer, vital en el aspecto endocrino, y que condiciona su etapa biológica siguiente, la menopausia. A partir de dicho conocimiento, la disponibilidad de una mayor o menor reserva de folículos permitirá afrontar no solo las expectativas de fertilidad de la mujer, sino también "predecir" los tiempos de evolución hacia su menopausia.

La curva de correlación de la HAM con la edad muestra los valores umbrales que coinciden con el comienzo de la menopausia y abre la búsqueda complementaria para definir los niveles compatibles con una adecuada respuesta gonadal. En este último aspecto, las

investigaciones clínicas han extremado sus objetivos, procurando establecer cuál es el nivel de HAM que se relaciona con la obtención de embarazo en los tratamientos asistidos de alta complejidad, de lo cual hasta el momento los resultados son inciertos.

La evaluación de la HAM adquiere una especial importancia en el diagnóstico diferencial de las formas de hipogonadismo, permitiendo la detección de aquellos casos con falla gonadal primaria, en donde se registran valores mínimos o indetectables, como expresión bioquímica de la ausencia tanto de estructuras como de actividad folicular. Ello implica un paso indispensable en la definición del diagnóstico del nivel de lesión y facilita el tratamiento ulterior.

El correlato directo que existe entre la HAM y la población folicular, comprobada a lo largo de las distintas etapas de la vida de mujeres normales, constituye una relación de gran importancia para estimar las perspectivas de respuesta del ovario. Este concepto tiene especial relevancia en la definición de la conducta clínica en diversas enfermedades que afectan la integridad de la gónada femenina y alteran su capacidad genésica y reproductiva.

El concepto de respuesta ovárica no solo incluye la reacción cuantitativa de la gónada, sino que también comprende su calidad, situaciones que son expresadas habitualmente tanto por la cantidad absoluta de ovocitos obtenidos como por el número de ovocitos maduros que pueden ser recuperados en los tratamientos de alta complejidad.

Dichos parámetros constituyen instancias esenciales en el pronóstico de dichos tratamientos y actualmente la investigación se extiende al análisis e interpretación del correlato de la HAM sérica y del líquido folicular con las tasas de embarazo obtenidas en dichos procedimientos, en un intento de dilucidar el rol fisiopatológico de la HAM en dichos casos.

La perspectiva de establecer si la HAM puede ser un marcador adecuado en el pronóstico de los ciclos de fertilización in vitro también muestra resultados controvertidos, y si bien los datos aportados en la literatura dejan la discusión abierta en ese sentido, mantienen y confirman la consideración de la HAM como el indicador más confiable de actividad gonadal.

Por otra parte, así como resulta trascendente la correlación entre los niveles disminuidos de HAM (para la edad de la paciente en estudio) y la previsión de baja respuesta gonadal ante una estimulación con los esquemas clásicamente utilizados, también se ha referido la predicción de una hiperrespuesta ovárica ante la detección de niveles aumentados de la HAM, que constituye un hallazgo habitual en las pacientes portadoras del síndrome de ovario poliquístico.

Lo anterior aproxima al clínico, no solo a la presunción diagnóstica del síndrome (ante niveles elevados de HAM), sino que permite establecer y ajustar el protocolo de estimulación ovárica más apropiado, con los cuidados en la dosis de gonadotrofinas que debe contemplarse en estos casos para prevenir la hiperrespuesta ovárica.

La población folicular está sujeta a variadas situaciones clínicas que condicionan y modulan su evolución y deben investigarse y jerarquizarse aquellos antecedentes específicos que acoten su disponibilidad. Las cirugías que comprometen tanto la masa como la vascularización ovárica, los tratamientos con drogas gonadotóxicas (citostáticos), las alteraciones inmunológicas, las enfermedades genéticas, etc., constituyen factores de impacto que suelen evolucionar con una alteración cuali y cuantitativa de la gónada, con su consiguiente repercusión endocrina y reproductiva.

Pero también se debe considerar la inclusión, inquietante por cierto, de la posible influencia negativa de factores no específicos, cuya omisión suele ser frecuente e injustificada.

En ese sentido, la acción de sustancias como el tabaco, el alcohol, las drogas, la exposición a tóxicos diversos (industriales, ambientales, contaminantes) y cuadros severos de estrés, representan factores ominosos en el devenir de la gónada femenina, con indudable deterioro de su capacidad anatómica y funcional.

Por ello no debe sorprender que la disminución de los valores séricos de la HAM pueda expresar bioquímicamente los efectos deletéreos mencionados, que se acumulan a los fenómenos de apoptosis celular que son inherentes a cada individuo y cada órgano, y están directamente relacionados con los procesos de desgaste y envejecimiento tisular. Dichos procesos son consecuencia de cambios y funcionamientos complejos y frecuentemente imprevisibles, y no tienen marcadores conocidos para su detección y seguimiento.

Lo anterior ofrece argumentos complementarios para fundamentar la propuesta de investigar sistemáticamente los niveles de HAM en la evaluación de la fertilidad de la mujer.

Quizás uno de los desafíos clínicos más atractivos sea poder establecer un valor sérico de corte de la HAM para discernir el grupo de mujeres con mejores posibilidades de respuesta a los diversos tratamientos posibles, facilitando complementariamente su elección.

Dicha situación constituye aún un motivo de investigación clínica, que paulatinamente parece aclarar el significado de la HAM en dicha situación médica.

Sugestivamente, en una evaluación realizada en pacientes infértiles controladas en nuestro Servicio, la detección de HAM plasmática evidenció valores inferiores

a 1 ng/ml en casi el 70% de dicha población. Dicha investigación no solo permitió detectar un parámetro de importancia para una mejor comprensión del motivo de la esterilidad de las pacientes, sino que facilitó la re-evaluación de la estrategia terapéutica y del pronóstico evolutivo de ellas.

Sin embargo, aceptar que toda paciente que presente niveles disminuidos de HAM sea estéril encierra una inferencia riesgosa e inexacta, puesto que la experiencia clínica demuestra la obtención de embarazos clínicamente evolutivos en mujeres con valores de HAM menores de 1 ng/ml.

También resulta de interés ajustar el nivel de la HAM en cada paciente acorde con edad y antecedentes, contando así con un factor complementario para el pronóstico de la disponibilidad folicular en la paciente y, de acuerdo con ella, sugerir la alternativa terapéutica más adecuada.

Esta propuesta condiciona la necesidad de disponer de valores de referencia según la edad, investigación clínica que también ha sido evaluada en nuestro Grupo y cuyos resultados serán discutidos durante este Congreso.

Asimismo, en esta presentación se analizarán los registros obtenidos en 140 mujeres evaluadas por esterilidad, en donde se incluyó sistemáticamente la valoración de la HAM y se estudió su correlato con diversos

parámetros, con el objetivo de confirmar su significado en el pronóstico reproductivo de estas pacientes.

Complementariamente, se pudo establecer la respuesta biológica en aquellos casos que accedieron a la indicación de efectuar tratamientos de alta complejidad, incorporando un elemento indispensable en el análisis de correlación con los niveles de HAM en dichas pacientes.

Si bien la HAM representa todavía un indicador complementario en la evaluación del estado reproductivo de una paciente, aún dista de aceptarse su valoración como un dato concluyente o excluyente, salvo, obviamente, en casos de extrema evidencia.

De todas maneras, siendo el embarazo un proceso dependiente de múltiples factores de la pareja (en donde la calidad de reserva ovárica ejerce una influencia vital), resulta destacado el posicionamiento de la HAM, reconocida actualmente como el indicador más confiable del "estatus folicular".

La aplicación de dicho conocimiento en la ginecología clínica ha permitido incorporar un recurso de gran utilidad para la práctica cotidiana, incluyendo la patología oncológica y proyectando un lugar de importancia creciente en las diversas vertientes de la endocrinología ginecológica y reproductiva.

Clínicas Endocrinoginecológicas

Aborto Recurrente

Adolescencia

Andrología

Anticoncepción

Dolor Pelviano - Dismenorrea - Endometriosis

Genética en Reproducción

Inducción de la Ovulación - Diferentes Protocolos

Manejo de los Trastornos Menstruales y Amenorrea

Poliquistosis Ovárica

Insulina

Prevención de la Fertilidad

Tiroides y Prolactina

Valor de la Endoscopia en Ginecología

Este curso consta de módulos publicados en forma mensual.

La inscripción es por módulos independientes. Para más información consultar a: www.saegre.org.ar

Escribir a: secretaria@saegre.org.ar