



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

FACULTAD DE MEDICINA

**TESIS:**

*“Efecto de la administración de 50 mg de Dehidroepiandrosterona  
en pacientes pobres respondedoras previo a un tratamiento de  
Fertilización In Vitro”*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE**

**BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

Dr. Sergio Alberto Dávila Garza

**ASESORES:**

Dr. Pedro Galache Vega (asesor científico)

Dr. Victor Alfonso Batiza Resendiz (asesor metodológico)

**Monterrey, Nuevo León**

**29 FEBRERO, 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Investigadores asociados

*Dr. Roberto Santos Haliscak.*

Co- Director del Centro de Fertilidad, IECH.

*Dr. Samuel Hernández Ayup.*

Co- Director del Centro de Fertilidad, IECH.

*Dr. Pablo Díaz Spíndola.*

Coordinador de Enseñanza e Investigación del Centro de Fertilidad, IECH.

*Dra. Ma. Lidia Arenas Montezco.*

Coordinadora de quirófano del Centro de Fertilidad, IECH.

*Biol. Genaro García Villafaña.*

Jefe de Laboratorio del Centro de Fertilidad, IECH.

*Dr. José Iram Obeso Montoya.*

Coordinador Médico del Centro de Fertilidad, IECH.

*Dr. Julio Cesar Rosales de León.*

Coordinador Médico del Centro de Fertilidad, IECH.

## Agradecimientos

A Dios, por permitir desarrollarme tanto personal y profesionalmente, acompañarme en todo momento y por rodearme de tantas personas queridas que hacen más fácil el camino de la vida.

A mis padres, por ser aquel apoyo incondicional que te obliga a dar el máximo esfuerzo día con día y ser la sonrisa que te ayuda a levantarte en los peores momentos.

A mi hermano, por ser el ángel guardián durante los momentos más difíciles de mi vida.

A mis amigos, aquella familia elegida que siempre sabe y está presente cuando más lo necesitas y que gracias a ellos se continúa la búsqueda de la superación tanto personal como profesional.

Al Dr. Galache, por permitirme tener una oportunidad como la realizada y fomentar a cada instante el deseo de conocimiento y superación profesional, gracias también por sus enseñanzas de vida y que comparte con todas las personas a su alrededor.

Al Dr. Roberto, por su comprensión y devoción a la enseñanza, poniendo a prueba el conocimiento en el día a día y gracias por su integridad como persona y médico.

Al Dr. Batiza, por sus atenciones, comentarios, enseñanzas y paciencia durante la realización de este proyecto.

Al Dr. Samuel, por compartir su sabiduría y experiencia con nosotros, y acercarnos a Dios y darle gracias por todas las bendiciones otorgadas.

Al Dr. Sepúlveda(q.e.p.d), por compartir sus conocimientos de una manera desinteresada y que Dios lo tenga en su santa gloria al no poder acompañarnos en estos momentos.

A Jorge (Pana), por ser una gran persona y amigo, que gracias a él se consiguió un desempeño académico muy importante en el centro de fertilidad.

A mis compañeras Ashanti y Edali, por ser el apoyo durante dos años, compartir festejos y sin sabores tanto laborales como personales.

A mis compañeros residentes IECH (tanto R's más y R's menos) por permitirme ser una persona más en su camino y compartir su amistad y conocimiento conmigo.

Al personal del Centro de Fertilidad que desde el primer día y durante dos años fueron las sonrisas, los abrazos, el apoyo para conseguir que las cosas salieran siempre en una forma excelente y festejar con nosotros momentos importantes de nuestras vidas.

A todos las personas que en han compartido momentos importantes de sus vidas y que me han permitido llegar a ser una mejor persona y profesional.

## ÍNDICE

<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
1.0 Justificación	1
2.0 Marco teórico	3
3.0 Planteamiento del problema	14
4.0 Hipótesis	15
5.0 Objetivo	16
5.1 Objetivo principal	16
5.2 Objetivo secundario	16
6.0 Material y métodos	17
6.1 Diseño del estudio	17
6.2 Población y muestra	20
6.3 Análisis de estudio	23
7.0 Criterios de inclusión	21
7.1 Criterios de exclusión	22
8.0 Instrumentos y Procedimientos	23
8.1 Ética	24
8.0 Instrumentos y procedimientos	23
9.0 Resultados	26
10.0 Discusión	31
11.0 Conclusiones	33
12.0 Bibliografía	34
13.0 Anexos	37

## Justificación

Las pacientes pobres respondedoras, independientemente de la etiología, muestran resultados muy desalentadores durante la realización de procedimientos de reproducción asistida y llegan a constituir alrededor del 20% en algunos centros de las pacientes que son sometidas a estimulación ovárica controlada. Al paso de los años, se han estudiado estrategias que permitan mejorar el pronóstico de éstas pacientes, sin embargo, en muchas ocasiones han resultado infructuosos. La suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA) se ha estudiado en los últimos 10 años, reportándose un incremento en los porcentajes de embarazo (27 vs 12%) y en los porcentajes de nacidos vivos (23 vs 4%) (1).

Algunos de los efectos benéficos descritos son en la mejora de la calidad ovocitaria y embrionaria que se generan en los procedimientos de reproducción asistida de éste grupo de pacientes, mostrando mayores índices de fertilización, mayor número de embriones normales en día 3 y mayor porcentaje de embriones de buena calidad por ovocito (2). Otro efecto, es la disminución de la presencia de aneuploidías en los embriones generados de pacientes pobres respondedoras como lo reporta la Dra Weghofer (3) durante un estudio de casos y controles en pacientes con reserva ovárica disminuída sometidas a Fertilización In Vitro, realizó Screening Diagnóstico Preimplantacional (PGS) a los embriones generados durante estos ciclos en pacientes con suplementación con DHEA y mostró una incidencia menor de embriones con aneuploidias disminuyendo de esa manera los porcentajes de aborto en este grupo de pacientes.

Hasta el momento la utilización de la suplementación con DHEA ha mostrado ser una estrategia, dentro del grupo de pobres respondedoras, que mejora los resultados obtenidos durante la realización de los tratamientos de reproducción asistida, por lo que se decidió realizar esta investigación en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey para determinar el impacto de la suplementación con DHEA en la estimulación ovárica en pacientes pobre respondedoras durante una Fertilización In Vitro.

## Marco teórico

Los cambios en la sociedad actual y en los estilos de vida de los humanos en las últimas 3 décadas, han llevado a que la mujer tome un lugar muy relevante en la sociedad. La mujer ha decidido demorar su maternidad con el objetivo de mejorar su status social o académico, sin embargo, estos cambios han tenido consecuencias sobre la fertilidad de la misma, ya que cuando comienza su búsqueda de embarazo es al menos una década después en comparación con los años 70 (4).

En un estudio de vigilancia en 1995 sobre el crecimiento poblacional, se mostró que la presencia de mujeres con infertilidad es del 6% a la edad de 16 a 25 años e incrementa a 30% o más en el grupo de 35 a 44 años (4), y confirmado unos años después por Soules y colaboradores (2001) donde establecen las diversas etapas de la vida reproductiva de la mujer (figura 1).

	Final Menstrual Period (FMP)							
Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition			Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
Duration of Stage:	variable			variable		a 1 yr	b 4 yrs	until demise
	Perimenopause							
Menstrual Cycles:	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen x 12 mos	none	
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

Figura 1.- Etapas de la edad reproductiva normal en la mujer.

Además de la edad, tenemos que factores genéticos, epigenéticos, uso de tabaco, exposición a quimioterápicos o radiación influyen en forma importante en el potencial reproductivo. Sabemos que la disminución de la fertilidad no solo está relacionada con la disminución del número de folículos ováricos en el transcurso de la vida reproductiva, sino que existen alteraciones en la calidad ovocitaria que

se relacionan con alteraciones cromosómicas en los ovocitos (4). Parte de estas alteraciones se deben a una alteración en la función de las células de la granulosa que muestran una disminución en la producción estrogénica y de glicoproteínas, la cual está representada por una disminución de la producción de Hormona Anti-Mulleriana (AMH) e Inhibina B y que resultan en desfase en la maduración ovocitaria y, por lo tanto, en alteraciones en la fertilización.

El estudio ideal de la reserva ovárica debe ser capaz de establecer la reserva de folículos ováricos primordiales así como determinar su calidad. Esto resulta difícil de determinar, pero a pesar de ello, se han utilizado diversos marcadores indirectos para establecer la reserva ovárica a través del tiempo (5): la FSH basal, inhibina B, estradiol basal, cuenta folicular antral, hormona antimulleriana, entre otros (figura 2). Diversos estudios se han enfocado en demostrar cuál de todos las pruebas muestra la mayor sensibilidad y especificidad en esta valoración. Este tipo de estudios se han utilizado para establecer un valor predictivo en cuanto a la respuesta durante la estimulación ovárica controlada (EOC).

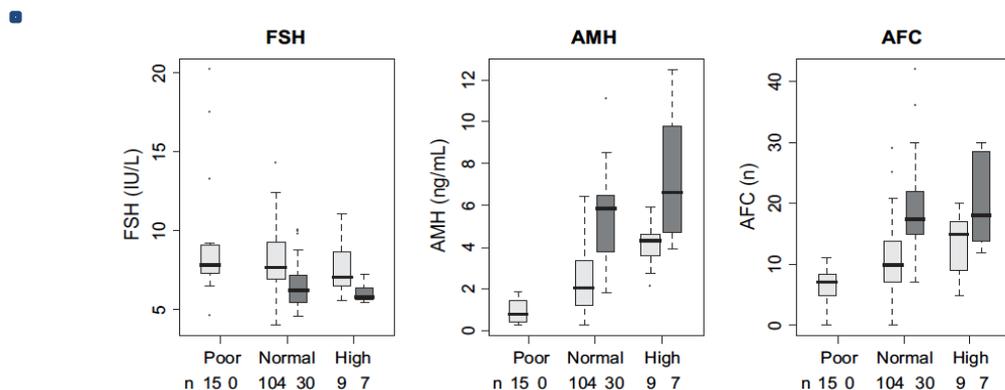


Figura 2

La respuesta a la estimulación ovárica es la respuesta del ovario a la utilización de gonadotropinas exógenas y es diversa de acuerdo a los factores involucrados en el problema de infertilidad. Podemos dividirla en 3 grupos, según la respuesta; las pacientes con una sobrerrespuesta (sobrerrespondoras) a la

estimulación ovárica controlada; pacientes con una respuesta esperada o normal y pacientes con pobre respuesta a la estimulación ovárica (pobre respondedora).

Uno de los grupos más complicados durante la utilización de las técnicas de reproducción asistida (Fertilización In Vitro) es el grupo denominado como “pobres respondedora” ya que se puede presentar en cualquier grupo de edad y ante diversas etiologías, y oscureciendo el panorama en cuanto a los resultados reproductivos de este tipo de pacientes.

La primera vez que se describió el grupo de pacientes “pobres respondedoras” fue en 1983, donde se encontraron niveles bajos de estradiol sérico, una respuesta folicular disminuida y un número disminuido de ovocitos y embriones transferidos. Muchos estudios se han realizado desde entonces pero los resultados no son concluyentes debido a diversos factores involucrados y principalmente a la heterogenicidad de criterios utilizados en todos ellos. Debido a esta circunstancia fue necesario realizar un consenso con el fin de unificar los criterios para definir este grupo de pacientes y llevar a cabo, los estudios necesarios para valorar las estrategias que se utilizan para mejorar los resultados reproductivos. La conclusión de este consenso fue que una paciente “pobre respondedora” es aquella con una incapacidad intrínseca de sus ovarios de responder adecuadamente a la estimulación elegida para ella. Es importante hacer notar que estos criterios no se cumplen cuando realizamos mínima estimulación ovárica (5).

Está determinado que la respuesta ovárica a la utilización de las gonadotropinas endógenas y exógenas, está regulado por la cuenta folicular antral, la cual, a su vez, es altamente influenciada por la edad de la paciente y constituye uno de los factores pronósticos más importantes en los resultados de este tipo de tratamientos, como se muestra en la figura 3 (4, 5). Donde podemos apreciar que el porcentaje de cancelación y de captura de menos de 4 ovocitos se incrementa a mayor de edad de la paciente.

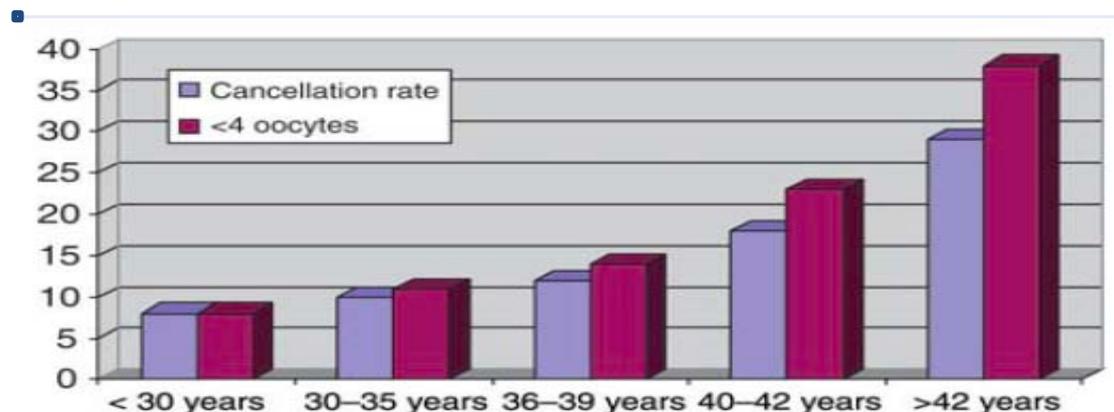


Figura 3. Porcentaje de cancelación por grupo de edad

La prevalencia que se estima de éste problema se estima alrededor de 9 a 24 % (6). Y los resultados reproductivos se esperan entre 17 a 20% de embarazo clínico en este grupo de pacientes.

La gran interrogante se presenta sobre qué hacer cuando el clínico se enfrenta a casos como éstos. Ante esto, se han propuesto diversas estrategias que se han considerado con una posibilidad de mejorar la respuesta como: la utilización de dosis altas de gonadotropinas exógenas, la administración prolongada de gonadotropinas, el uso de los esquemas Flare-up y micro flare-up, el uso adyuvante de LH, homogenización de la cohorte con el uso de estradiol durante la fase lútea previa, uso de antagonista de la GnRH en lugar de agonistas, etc (7).

Un ejemplo muy claro de los resultados con las diferentes estrategias utilizadas lo tenemos en la revisión hecha por el Dr. Kyrou y colaboradores en el 2009, donde analizaron: la utilización de medicamentos o suplementos previos a la estimulación ovárica, diferentes tipos de protocolos utilizados durante la estimulación ovárica y las diferentes técnicas utilizadas para la fertilización en el laboratorio y el día de transferencia (8). A pesar de la falta de uniformidad en los criterios utilizados en los diversos estudios con los que se evaluaron las estrategias, cabe destacar 3 en los que se muestra una diferencia significativa en los resultados obtenidos.

La primera de ellas es la utilización de Hormona del Crecimiento (GH) durante la estimulación ovárica, aunque no se establece con precisión la dosis con la cuál se muestra mejoría; según los resultados Suikkari y colaboradores (1996) existe un incremento en los nacidos vivos en el grupo donde se administró la hormona del crecimiento en comparación con el grupo placebo (9).

La segunda estrategia es con respecto al tipo de protocolo de análogos de la GnRH usado para la estimulación ovárica controlada (protocolo largo de agonista de GnRH, Protocolo corto o Flare Up, Protocolo con antagonista de GnRH). En el 2011 se publicó un meta-análisis por el Dr. Pu y colaboradores sobre las ventajas que tiene la utilización de los protocolos con antagonistas de la GnRH en comparación con el protocolo largo de agonistas de la GnRH donde después de la revisión de diversos artículos relacionados solamente se ha encontrado una diferencia en cuanto a una menor cantidad de días de utilización de gonadotropinas a favor del uso de antagonista. Otros parámetros de respuesta ovárica no se muestran diferencias estadísticas significativas, a pesar de ello, existe una ligera inclinación en cuanto a los embarazos clínicos a favor de la utilización de agonistas de la GnRH (10) (figura 4).

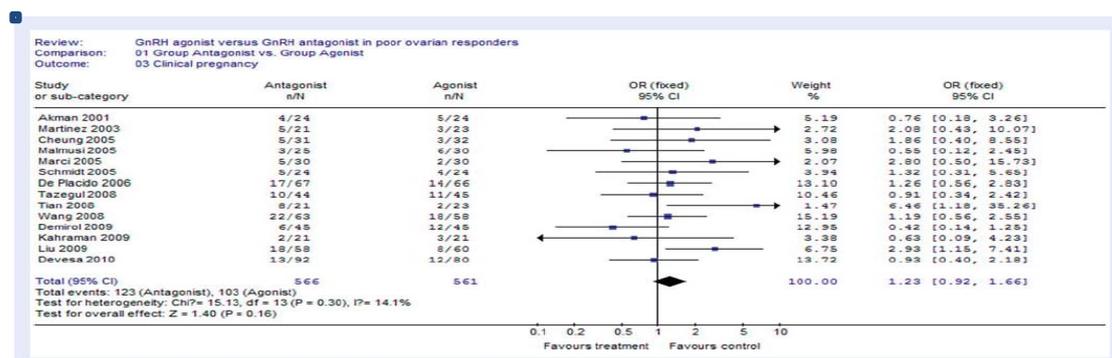


Figura 4. - Meta-análisis de Embarazo clínico en pobres respondedoras con protocolo largo de agonista de GnRH vs Antagonista de GnRH

Otro protocolo con el cuál los resultados han sido controversiales es la utilización del Flare-up (efecto llamarada) o protocolo corto de los agonistas de la GnRH, descrito en 1994 por Scott y Navot (11) con el fin de evitar la supresión profunda de los protocolos largos y obtener el beneficio del efecto de secreción intensa de gonadotropinas obtenido con la administración inicial de este grupo de fármacos (12, 13) como lo demuestra esta revisión se obtienen mejores niveles de estradiol sérico al momento de la aplicación de hormona gonadotropina coriónica (hCG), sin embargo, los índices de fertilización y de embarazo no muestran diferencias al compararlo con los protocolos de antagonistas de GnRH como se aprecia en la figura 5 (14).

**Fertilization rates, embryo data, and clinical outcomes of the study groups.**

	Group 1 (microdose GnRH agonist flare-up)	Group 2 (multiple dose GnRH antagonist)
Fertilization rate	71.8%	67.7%
No. of embryos transferred	2.64 ± 1.27 (1-5)	2.64 ± 1.49 (1-5)
Percentage of grade I/II embryos (high/good quality)	77.7%	73.9%
Implantation rate	8.8%	6.6%
Overall cancellation rate	19.0% (4/21)	19.0% (4/21)
Poor ovarian response	0	9.5% (2/21)
Failed oocyte retrieval	4.7% (1/21)	0
Failed fertilization	14.2% (3/21)	9.5% (2/21)
Clinical pregnancy rate/cycle	14.2% (3/21)	9.5% (2/21)
Clinical pregnancy rate/embryo transfer	17.6% (3/17)	11.7% (2/17)

*Note:* Values are means ± SD with range in parenthesis or percentage. There were no statistically significant differences between the groups.

Figura 5.- Resultados obtenidos con protocolo Flare Up vs Antagonista

Teniendo por conclusiones que los resultados entre ambos protocolos son similares, de acuerdo con lo reportado en la literatura internacional (Akman et al, 2001, Schmitt et al, 2005), y recomendando la necesidad de estudios con un mayor número de pacientes y valorar la eficacia de los 2 protocolos.

El tercer grupo es sobre la utilización de hormona luteinizante (LH) durante la estimulación ovárica controlada, donde tenemos que los resultados reportados no han sido claros (15) como lo publica la revisión Cochrane y el Dr Humaidan (16). En ambas revisiones la suplementación de LH en mujeres normogonadotrópicas no ofrece ninguna ventaja sobre la utilización de FSHr durante la

estimulación ovárica, sin embargo, en el grupo de edad entre 35 a 39 años (las cuales tienen mayores posibilidades de considerarse como pobres respondedoras) se muestra una mejora en los porcentajes de implantación y embarazo clínico (Implantación 33% vs 13% y embarazo clínico 33% vs 22% en favor del grupo donde se llevó a cabo la suplementación).

Un estudio dirigido específicamente al grupo de pobres respondedoras utilizando la suplementación con LH lo reportan últimamente Barrenetxea y cols (2008) donde estudió una población mayor de 40 años “pobres respondedoras” durante su primer ciclo de Fertilización In Vitro (FIV), los resultados no mostraron diferencias significativas en el porcentaje de implantación (8.1% grupo LH vs 6.8% grupo sin LH) o en el porcentaje de embarazo (23% grupo LH vs 21% grupo sin LH). Como se aprecia la pacientes “pobres respondedoras” se vuelven un tema complejo para el clínico en busca de mejorar el pronóstico reproductivo a pesar de contar con diversas herramientas para lograrlo (17).

La utilización de la Dehidroepiandrosterona (DHEA) se inició en el año 2000, gracias a la observación de efectos benéficos en el ser humano ya que fue encontrándose que existen niveles más altos de esta hormona en los seres humanos sanos y longevos, por lo que se denominó como “Hormona de la Juventud”, con esto se introdujo su estudio en diversos campos de la medicina (18).

La DHEA, aislada por el bioquímico alemán Butenandt en 1939, es un esteroide de 19 carbonos derivado del metabolismo del colesterol y se encuentra principalmente en la corteza suprarrenal, la DHEA y su sulfato (DHEA-S) son los esteroides más abundantes en la circulación y su función aún no se ha podido establecer con claridad. Por compartir el mismo precursor que la testosterona y los estrógenos 17-hidroxipregnenolona, se infiere que la disminución de esta hormona ocurre a través de los años (figura 6) y es consecuencia de la disminución de la actividad de su precursor (19).

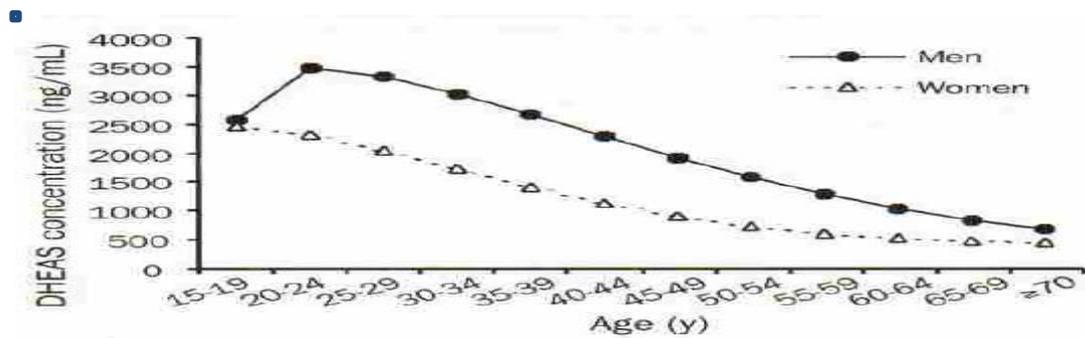


Figura 6. Cambios en las concentraciones séricas de DHEA-S.

Ambos poseen poca o nula actividad andrónica, sin embargo, son convertidos a Androstenodiona y posteriormente a andrógenos/estrógenos con mayor potencia en el hígado y otros órganos blanco controlado principalmente por la actividad de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, aromatas y 5 $\alpha$ -reductasa (figura 7).

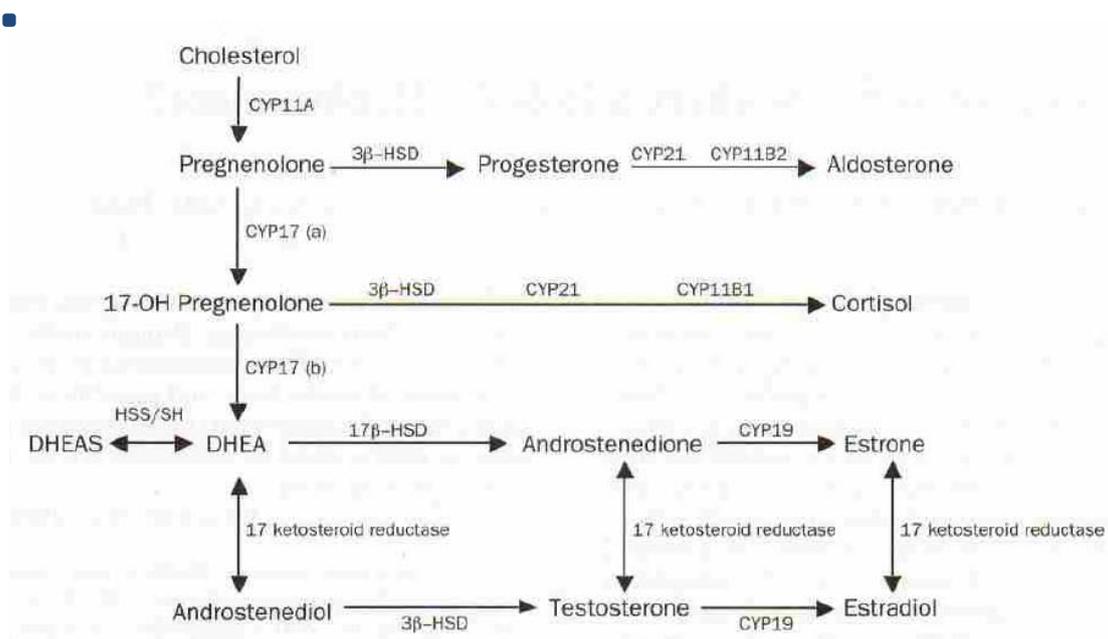


Figura 7. Metabolismo esteoideo.

La DHEA-S es convertido por los tejidos periféricos en la forma activa DHEA y ambos se unen a la albúmina; sin embargo, la DHEA es rápidamente depurada con una vida media corta de 1 a 3 horas y con una secreción circadiana

dependiente de la secreción de corticotropina. El DHEA-S posee una vida media más larga 10 a 20 horas en el plasma por lo que nos sirve para medir las concentraciones séricas de estos esteroides. Los efectos de la DHEA dependen directamente de la hormona en la que es convertida, sin embargo, hay descritos diversos receptores en el sistema músculo-esquelético y cardio-vascular que justifican su uso en diversos trastornos (distrofia miotónica y protección cardiovascular).

La controversia inicia en las mujeres postmenopáusicas donde el origen de los andrógenos circulantes no está claro, la producción ovárica de éstos es mínima e incluso en las mujeres con insuficiencia adrenal tratadas con glucocorticoides y/o mineralocorticoides no es suficiente para restablecer las concentraciones de DHEA, y su suplementación continua siendo controversial; a pesar de ello, se ha observado que la administración de 50mg/d es suficiente para restablecer los niveles de esta hormona en este tipo de pacientes (18). Uno de los mecanismos implicados es el descrito por Casson, donde se sugiere que el aumento de las concentraciones de andrógenos, aumenta la expresión a nivel folicular de receptores para FSH y a su vez, favorece la conversión de andrógenos a estrógenos (precursor de andrógenos). Así como el incremento en las concentraciones de factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) el cuál está involucrado en el desarrollo del folículo primario (20).

En el campo de la reproducción humana, los primeros estudios se realizaron por Casson y colaboradores donde se reportó una serie de casos de mujeres mayores de 41 años, con niveles  $\geq 20\text{mUI/mL}$  e infertilidad que fueron sometidas a la administración diaria de 80 mg de DHEA por 2 meses, mostrando mejora en la respuesta a la estimulación ovárica (19, 20).

A través de la última década, se han realizado y presentados trabajos en los que la suplementación con DHEA ha otorgado una mejora en los resultados en las pacientes pobres respondedoras o en casos de mujeres mayores de 40 años

logran embarazos, en forma espontánea o mediante la realización de tratamientos de baja u alta complejidad (Inseminación intrauterina o FIV/ICSI TE). El Dr. Leonidas Mamas en el 2009 publicó que pacientes con falla ovárica prematura; que se encontraban en tiempo de espera para un procedimiento de donación, fueron suplementadas con 50 mg de DHEA, mostrando una reversión del cuadro clínico (re-establecimiento del periodo menstrual cíclicamente), disminución en los niveles séricos de FSH e incluso logrando embarazo de forma espontánea, mostrando ser una alternativa alentadora en el grupo de baja respuesta y falla ovárica prematura (21).

Otros estudios no solo han centrado su atención en la posibilidad de la mejora de los parámetros de respuesta ovárica sino también en la mejora de la reserva folicular de las pacientes como lo describe Gleicher et al. Reportando una mejora de la reserva ovárica demostrada por la elevación en las concentraciones de hormona anti-mülleriana (22) de casi 60% después de 120 días de suplementación. A su vez, estos autores han descrito mejores tanto en la calidad ovocitaria y embrionaria y una disminución en el porcentaje de aneuploidias en los embriones generados durante las técnicas de reproducción asistida en pacientes pobres respondedoras suplementadas con DHEA (2, 3), mostrando el impacto benéfico de este suplemento. A pesar de esto, existen grupos que reportan una correlación negativa entre las concentraciones altas de dehidroepiandrosterona tienen un efecto deletéreo sobre la calidad ovocitaria (23) sin poder aclarar el mecanismo relacionado con este efecto y encontrando que las concentraciones séricas de DHEA no tienen una correlación con las encontradas en el líquido folicular por lo que el mecanismo de acción de la administración oral de dehidroepiandrosterona aún no se ha establecido con certeza.

Existen aún muchas controversias sobre su utilización principalmente la dosis y el tiempo de utilización para poder observar efectos benéficos en la paciente, toamndo en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios dosis-

dependiente (aparición de signos de virilización) los cuales se presentan con mayor frecuencia a mayor dosis (100-200mg/d) utilizada de éste andrógeno. Por otra parte, aún existen pocos estudios controlados, aleatorizados que centren su atención en este tema (26, 27).

## **Planteamiento del problema.**

Las pacientes pobres respondedoras constituyen un grupo con múltiples controversias durante los tratamientos de reproducción asistida. Dentro de éstas controversias encontramos las diferentes opciones terapéuticas utilizadas con la finalidad de mejorar los resultados en este grupo de pacientes. En nuestro centro de fertilidad, este grupo de pacientes constituye alrededor del 20% de los ciclos realizados por año y representan un dilema ya que en muchas ocasiones no existe una aceptación adecuada del pronóstico reproductivo, por lo que se ven sometidas a varios intentos de reproducción asistida. Se analizaron los datos de los años 2009-2010 en pacientes pobres respondedoras en la estimulación ovárica con los dos protocolos (Flare Up y Antagonista de GnRH) más utilizados en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey, donde no se observaron diferencias significativas en los resultados obtenidos durante la estimulación independientemente del protocolo utilizado donde el porcentaje de embarazo obtenido fue menor al 10%. Por lo que la búsqueda de estrategias que nos ayuden a mejorar el pronóstico reproductivo se ha vuelto de especial interés para nuestro centro.

De acuerdo a la revisión de la literatura realizada, planteamos la siguiente premisa ¿Será la suplementación con 50 mg diarios de dehidroepiandrosterona una estrategia eficaz para mejorar los resultados obtenidos en pacientes pobres respondedoras que se ven sometidas a varios ciclos de reproducción asistida?

## Hipótesis

La suplementación con DHEA es una estrategia que produce una mejoría en calidad ovular, índice de fertilización y calidad embrionaria, en las pacientes pobres respondedoras, durante los ciclos de reproducción asistida.

## **Objetivo principal**

Evaluar el impacto de la suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA) en ciclos de fertilización in vitro en pacientes pobres respondedoras en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey.

## **Objetivos secundarios**

Comparar los resultados obtenidos en la estimulación ovárica de pacientes pobres respondedoras sin DHEA y posteriormente suplementadas con DHEA previo y durante otro ciclo de estimulación

Comparar los porcentajes de embarazo y cancelación en un grupo de pacientes pobres respondedoras en un ciclo de fertilización in vitro sin suplementación y posterior a la suplementación

## Material y Métodos

### *Diseño de estudio*

Estudio transversal prospectivo y comparativo.

### *Universo de estudio*

Pacientes que cumplieron con los criterios de pobre respuesta y que se sometieron a 2 ciclos consecutivos de reproducción asistida y aceptaron la suplementación con 50 mg de DHEA antes y durante el segundo ciclo de reproducción asistida en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey en el periodo comprendido de Enero 2015 a Diciembre de 2015.

### *Metodología*

Se incluyeron pacientes que ingresaron al programa de reproducción asistida en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey en el periodo Enero – Diciembre de 2015, con diagnóstico de pobre respondedora, el cuál se realizó con el antecedente de un ciclo previo cancelado por pobre respuesta, o edad materna  $\geq 40$  años.

Se incluyeron pacientes con dos ciclos consecutivos de Fertilización In Vitro. Se administraron 50 mg diarios del suplemento Dehidroepiandrosterona durante 6 semanas previas y durante el 2do tratamiento de reproducción asistida.

### *Estimulación ovárica*

Se realizó estimulación ovárica controlada utilizando 300 o más UI diarias de gonadotropinas: Hormona Folículo Estimulante Recombinante (FSHr) y/o Gonadotropina Menopáusica Humana (HMG), de acuerdo al criterio utilizado por

el médico tratante. Se realizó monitoreo folicular al 2º día del ciclo menstrual, posteriormente se realizaron evaluaciones el día 7 y 10 del ciclo junto con toma de estradiol sérico respectivamente, para valorar la continuación del procedimiento o su cancelación.

El Antagonista (Cetrotide® 0.25mg/diarios) se inició cuando el folículo(s) dominante alcanzó un diámetro de 14 mm. El protocolo Flare Up fue realizado con 20 UI de Lucrin kit® durante los días 1 y 2 del ciclo menstrual y se continuó con 5 UI diariamente, ambos se continuaron hasta el día de aplicación de la hCG, la elección del protocolo fue realizada de acuerdo al criterio del médico tratante. La administración de Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) se realizó al tener al menos 2 folículos  $\geq$  17 mm y la aspiración folicular se realizó a las 34 horas de la aplicación de hCG.

#### *Aspiración Folicular y transferencia de embriones*

La Aspiración folicular se realizó por vía transvaginal con guía ultrasonográfica (ultrasonido Hitachi EUB-405 plus con transductor vaginal de 5 mHz). Los óvulos obtenidos fueron contados y desnudados en el laboratorio de gametos de reproducción asistida, se clasificaron bajo un microscopio de fase invertida. Los óvulos maduros (MII), fueron inyectados 4 horas después de su obtención. Se corroboró fertilización 18 hrs. después y se vigiló su desarrollo diariamente, la transferencia embrionaria se llevó a cabo 2 ó 3 días después de la inyección. Los embriones fueron clasificados de acuerdo a la valoración morfológica de Veeck y agrupados en grupos de embriones de buena calidad (grado 1 y 2) y embriones de calidad regular (grado 3 y 4) (24).

#### *Soporte de Fase Lútea*

Todas las pacientes se suplementaron según el protocolo establecido en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey, a base de óvulos vaginales de progesterona

de 400 mgs diarios. A los 14 días post-transferencia se determinó la cuantificación sérica de la sub-unidad beta de la gonadotropina coriónica (AXIM Systems de Abbott); se tomó como resultado positivo con niveles mayores de 100 mUI.

## **Población y Muestra**

No probabilística por conveniencia de acuerdo a los criterios de investigación.

### *Técnica muestral*

Casos consecutivos durante los ciclos de reproducción asistida en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey.

### *Cálculo de tamaño muestral*

Censo, se registraron todos los casos comprendidos en el periodo de tiempo del estudio que cumplieron con los criterios de investigación.

### *Grupos de estudio*

Las pacientes incluidas en este estudio se siguieron durante 2 ciclos de reproducción asistida: el primero sin suplementación con DHEA (Grupo 1) y el segundo grupo lo constituyen las mismas pacientes suplementadas (Grupo 2) por 6 semanas previas al segundo intento de reproducción asistida.

## **Criterios de inclusión**

- 1.- Pacientes que se sometieron a dos ciclos de reproducción asistida y que durante el primer intento se hayan clasificado como pobres respondedoras.
- 2.- La pobre respuesta previa se definió como estradiol sérico  $\leq 200$  pg/ml (día 7) ó  $\leq 5$  ovocitos recuperados, utilización  $\geq 300$  UI de gonadotropinas durante en el primer ciclo de estimulación ovárica.
- 3.- Cancelación previa por pobre respuesta durante el primer ciclo de estimulación ovárica controlada para Fertilización In Vitro.
- 4.- Perfil hormonal basal dentro de parámetros normales (FSH  $\leq 8$  mUI/ml, Estradiol  $\leq 60$  pg/ml).
- 5.- Pacientes que cumplan con los requisitos administrativos para Fertilización In Vitro solicitados por el centro de fertilidad IECH, Monterrey.
- 6.- Pacientes que aceptaron ingresar nuevamente a un ciclo de reproducción asistida con suplementación con DHEA x 6 semanas y durante el 2do ciclo de estimulación ovárica.

## **Criterios de exclusión**

- 1.- Factor masculino severo con cuentas  $\leq 5$  millones o morfología de Kruger  $\leq 4$ .
- 2.- Pacientes con antecedente de ooforectomía o cirugía ablativa de ovario.
- 3.- Paciente que no acepten la suplementación con DHEA.
- 4.- Pacientes que no acudan o que decidan la cancelación del ciclo debido a situaciones personales.
- 5.- Pacientes con alteraciones del crecimiento endometrial o con antecedentes de miomectomía u alteración endometrial corregida (sinequia, pólipo, etc).
- 6.- Pacientes con 2 más tratamientos fallidos de fertilización In Vitro.
- 7.- Pacientes que no realicen un segundo ciclo de estimulación ovárica controlada.

## **Instrumentos y procedimientos**

### *Análisis*

Los datos se recolectaron mediante una base de datos realizada por los autores y se extrajeron del expediente clínico del Centro de Fertilidad con datos demográficos, características y resultados durante estimulación ovárica, obtenidos durante ambos procedimientos de reproducción asistida. Se utilizó el sistema SPSS (14.0, Inc, Chicago) para Windows. Se realizó ANOVA para variables continuas presentándose como medias y desviaciones estándar.  $\chi^2$  (Chi Cuadrada) para variables categóricas. El valor de P fue considerado como  $>0.05$  como estadísticamente significativo.

### *Instrumento de recolección*

Se utilizó una base de datos generada en el programa Excel de Microsoft Office 2011 para MAC.

## Ética

A todas las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos, se les explicó la naturaleza del estudio y los efectos descritos con la utilización del suplemento así como sus efectos secundarios y si accedieron a participar en él, se le entregó un consentimiento informado donde aceptaron la participación en el estudio. Para la realización del protocolo se revisó y autorizó por el comité de ética del Instituto de Estudio de la Concepción Humana (IECH), Monterrey, Nuevo León, México.

## **Aspectos económicos**

La DHEA de 50 mg se comercializa en diversos establecimientos de suplementos alimenticios (Vitamin Shoppe <sup>™</sup>) en Estados Unidos de Norteamérica, el Centro de Fertilidad ofreció la venta del producto con un costo establecido de \$100 mexicanos por cada 60 tabletas de suplemento.

El costo de la adquisición del suplemento se realizó por parte de los autores del trabajo con recursos económicos propios, sin interés de lucro.

## Resultados

El estudio fue realizado en el periodo Enero - Diciembre de 2015, donde se incluyeron 18 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron sometidas a 2 ciclos de reproducción asistida en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey. Donde 10 pacientes eran  $\geq 40$  años al momento de la realización del primer ciclo. En la siguiente tabla se observa el promedio de los valores de las características demográficas de la población estudiada (Cuadro 1).

Cuadro 1: Características generales (n=18)	
Promedio de edad	38.3 $\pm$ 3.6
FSH (mUI/mL)	7.97 $\pm$ 2.8
LH (mUI/mL)	4.27 $\pm$ 2.49
Estradiol (pg/mL)	50.7 $\pm$ 22.6
PRL	16.4 $\pm$ 8.4

Podemos observar que el promedio de los parámetros del perfil hormonal se encuentran en rangos de normalidad, teniendo como único factor pronóstico relacionado con pobre respuesta la edad de la paciente durante el primer procedimiento. Para evaluar el efecto acumulativo de la DHEA se compararon los resultados obtenidos durante dos ciclos de estimulación ovárica, constituyendo el grupo 1 (primer intento) sin suplementación y el grupo 2 (segundo intento) después de 6 semanas de suplementación y con suplementación durante el procedimiento.

■

## Diagnóstico



El factor masculino alterado se encontró en 22% de los casos durante los procedimientos de reproducción asistida.

Durante el primer intento de Fertilización In Vitro se tuvo un 50% de cancelación de los ciclos contra un 6% en el siguiente tratamiento (P=0.002) como se muestra en el cuadro 2.

Se encontró una diferencia significativa en la cantidad total utilizada de menotropinas (HMG) en favor del grupo suplementado con DHEA. Los niveles séricos de estradiol en el día 7 de estimulación fueron mayores en el grupo 2, 111 pg/ml vs 281 pg/ml (P= 0.02) aunque los niveles alcanzados en el día 10 de estimulación no alcanzaron diferencias significativas y mostraron un patrón de inclinación en favor del grupo sin suplementación.

Cuadro 2. Resultados generales de la estimulación ovárica controlada			
Parámetro evaluado	Grupo 1	Grupo 2	Valor de P
FSHr (UI)	2331±920	2533±801	NS
HMG (UI)	375±392	808±673	0.02
Duración de estimulación	7.22±2.2	9.0±1.6	NS
No. de folículos Día 7	4.5±3.2	6.0±2.9	NS
Estradiol sérico Día 7 (pg/mL)	111.7±177	281±243	0.02
No de folículos Día 10	3.72±3.7	6.18±2.81	NS
Estradiol Día 10 (pg/mL)	981.5±579.1	837±383	NS
No de ovocitos recuperados	6.2±2.6	5.4±3.2	NS
Ovocitos MII	4.1±1.9	4.3±2.7	NS
Porcentaje de ovocitos MII	67%	83%	0.04
Fertilización	2.2±2.0	2.0±1.4	NS
% fertilización	45%	50%	NS
No embriones transferidos	1.78±1.0	1.50±0.98	NS
% embriones transferidos	94%	83%	NS
No de embriones de buena calidad	1.83±1.16	1.47±0.8	NS
% Embriones buena calidad	54%	95%	0.006
% de cancelación	(9/18) 50%	(1/18) 6%	0.002
B-HCG positiva (>100mUI)	5%	11%	NS

No se encontró diferencia significativa en el resto de parámetros evaluados

como: total de ovocitos recuperados, total de ovocitos maduros, número de embriones transferidos. No existió diferencia en el porcentaje de fertilización entre ambos grupos. Se transfirió un porcentaje mayor de embriones de buena calidad (grado 1 y 2) en las mujeres que recibieron la suplementación con DHEA (54% en grupo 1 vs 95% grupo 2) aunque no hubo diferencia significativa en el porcentaje de embarazo (5% grupo 1 vs 11% grupo 2).

Para homogeneizar los grupos, se realizó un segundo análisis de acuerdo al protocolo de estimulación utilizado. En el subgrupo que utilizó antagonistas de la GnRH no existieron diferencias significativas en los parámetros evaluados, sin embargo, notamos inclinación a favor de la suplementación con DHEA en diversos parámetros como: los niveles séricos de estradiol en Día 7 (125 pg/ml vs 274 pg/ml), un porcentaje mayor de ovocitos maduros y fertilización. A su vez, se mostró una diferencia significativa en el porcentaje de embriones de buena calidad transferidos (54% vs 94%, P= 0.01) con una disminución del porcentaje de cancelación (44% vs 7%, P=0.02) en favor del grupo con DHEA.

Cuadro 3: Resultados clínicos obtenidos con protocolo Antagonista GnRH			
Parámetro	Grupo 1	Grupo 2	Valor de P
FSHr (UI)	2290.6±909.3	2517.8±783.1	NS
HMG (UI)	658.3±324.2	796.1±349.8	NS
No. de folículos Día 7	4.8±3.2	6.2±3.2	NS
Estradiol sérico Día 7 (pg/ml)	125.7±184.1	274±262.5	NS
No de folículos Día 10	4.1±3.7	6.5±3.0	NS
Estradiol Sérico Día 10 (pg/mL)	981.5±579.1	864.7±385.1	NS
No de ovocitos recuperados	6.2±2.6	6.0±3.3	NS
No de ovocitos maduros	4.1±1.9	4.8±2.9	NS
% MII	67	83	NS
Fertilización	2.2±2.0	2.3±1.4	NS
% fertilización	45	50	NS
No de embriones transferidos	1.7±1.0	1.6±0.9	NS
% embriones transferidos	94	79	NS
No de embriones de buena calidad	1.8±1.1	1.5±0.7	NS
% Embriones de buena calidad	54	94	0.01
% de cancelación	44	7	0.02
B-HCG (> 100 mUI)	13 %	17 %	NS

Cuando se utilizó protocolo de Flare Up durante la primera estimulación se obtuvo 100% de cancelación en el grupo sin suplementación en comparación con el grupo con suplementación donde no hubo cancelaciones (cuadro 4) y diferencia significativa en el número de folículos encontrados durante el monitoreo en día 7. En el grupo 2 se transfirió un promedio de  $2.6 \pm 0.5$  con un 100% de embriones de buena calidad.

Cuadro 4: Resultados clínicos con protocolo Flare up			
Parámetro evaluado	Grupo 1	Grupo 2	Valor de P
FSHr	2662.5±1325.8	2587.5±990.2	NS
HMG	412.5±265.1	1400±1393.7	NS
Duración de estimulación	5	9.7±0.5	NS
Folículos d+7	1.5±0.7	5.0±1.1	0.01
Estradiol d+7	0	305.2±200.4	NS
Folículos d+10	0	5.0±1.1	NS
Estradiol d+10	0	747.0±418.2	NS
Ovocitos recuperados	0	3.7±2.6	NS
Ovocitos MII	0	2.7±1.5	NS
% MII	0	83%	NS
Fertilización	0	1.25	NS
% fertilización	0	50	NS
# embriones transferidos	0	2.6±0.5	NS
% embriones transferidos	0	100	NS
EBC	0	1.25±0.9	NS
% EBC	0	100	NS
% de cancelación	100	0	NS

Al comparar los resultados obtenidos con ambos protocolos durante la suplementación no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados (cuadro 5). La edad de las pacientes en el grupo de antagonista fue menor en comparación con el grupo Flare Up (37.9 vs 40 años de edad, P= NS) y la FSH basal fue mayor en el grupo Flare Up (7.5 vs 9.6 mUI/mL).

Cuadro 5: Resultados clínicos Antagonista GnRH/Flare Up y DHEA			
	Antagonista (N=14)	Flare Up (N=4)	Valor de P
Edad	37.9±3.8	40.0±2.8	NS
FSH basal	7.5±2.6	9.6±3.1	NS
LH basal	4.1±1.9	4.6±4.3	NS
Estradiol	48.1±24.3	60.1±13.4	NS
Prolactina	18.3±8.6	10.12±2.7	NS
No. de folículos Día 7	6.2±3.2	5.0±1.1	NS
Estradiol sérico Día 7	274±262.5	305.2±200.4	NS
No de folículos Día 10	6.5±3.0	5.0±1.1	NS
Estradiol Sérico Día 10	864.7±385.1	747.0±418.2	NS
No de ovocitos recuperados	6.0±3.3	3.7±2.6	NS
No de ovocitos maduros	4.8±2.9	2.7±1.5	NS
% MII	83	83	NS
Fertilización	2.3±1.4	1.25±0.9	NS
% fertilización	50	50	NS
No de embriones transferidos	1.5±1.0	1.25±0.9	NS
% embriones transferidos	79	100	NS
No de embriones buena calidad	1.5±0.7	1.25±0.9	NS
% Embriones de buena calidad	94	100	NS
% de cancelación	7	0	NS
B-HCG (>100 mUI)	17	0	NS

Los demás resultados no muestran diferencias estadísticas, sin embargo, cabe resaltar la discreta inclinación que existe de algunos parámetros evaluados; se alcanzaron mayores concentraciones de estradiol en el día 10 en el grupo de antagonista (747 vs 846 pg/ml, P=NS) y se tuvo un mayor número de ovocitos recuperados (6.0 vs 3.7, P=NS) y en ambos grupos destaca que más del 90% de los embriones transferidos fueron embriones de buena calidad.

El grupo de pacientes que se encontró con un diagnóstico de factor endócrino – ovárico también mostro diferencias significativas en las concentraciones séricas de estradiol en el día 7 en el grupo 2 (117 vs 345 pg/mL, P= 0.02), con un mayor porcentaje de ovocitos maduros (60% vs 87%, P= 0.004), embriones transferidos de buena calidad (55% vs 94%, P= 0.02) y disminuyendo el porcentaje de cancelación (50% vs 7%, P=0.01).

## Discusión

Nuestro objetivo fue evaluar si existen cambios en los parámetros de respuesta ovárica en pacientes pobres respondedoras suplementándolas con 50 mg de dehidroepiandrosterona ya que ésta ha sido la dosis descrita que ha demostrado ser capaz de normalizar las concentraciones de DHEA-S en pacientes con insuficiencia suprarrenal y con la menor frecuencia de aparición de efectos secundarios (18).

No se encontró que la suplementación con DHEA haya incrementado el número de ovocitos de una manera que las pacientes no fueran consideradas como pobres respondedoras (6.2 grupo 1 vs 5.4 grupo 2). Sin embargo, obtuvimos un porcentaje mayor de ovocitos maduros (67% grupo 1 vs 83% grupo 2), mayor porcentaje de fertilización (45% grupo 1 vs 50% grupo 2) y mayor porcentaje de embriones de buena calidad transferidos (54% grupo 1 vs 95% grupo 2) resultados que son compatibles con los reportados por Barad y Gleicher NYC 2006; Wisner et al, Tel Aviv 2010 (25, 2). Los mismos resultados se observaron al momento de realizar el análisis de acuerdo al protocolo utilizado (antagonista y Flare Up) aunque no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ya que el grupo de estudio es pequeño; además, no contamos con la misma cantidad de pacientes asignadas a cada protocolo ya que tanto éste como la dosis de gonadotropinas fueron designados de acuerdo al criterio del médico.

El porcentaje de cancelación se ve disminuido en el grupo con suplementación (50% grupo 1 vs 6% grupo 2) y al individualizar por protocolo utilizado tenemos que con Flare Up tuvimos un 100% de cancelación y ninguna cancelación cuando se suplementó DHEA con el mismo protocolo. El porcentaje de embarazo mostró una discreta inclinación en favor de la suplementación (5% grupo 1 vs 11% grupo 2), incluso al individualizarse por protocolo se obtuvo un incremento de 4% (13% grupo 1 vs 17% grupo 2) cuando se utilizó antagonistas de la GnRH.

Cuando se utilizó protocolo Flare Up no se obtuvo embarazo, pero al suplementar se consiguió mejorar los parámetros de respuesta ovárica como las concentraciones de estradiol, obtención de más del 80% de ovocitos maduros y la transferencia de embriones de buena calidad.

Corroboramos el probable efecto benéfico de la suplementación con DHEA que se presenta al incrementar las concentraciones de sustrato (andrógenos) para la producción de estrógenos, lo que produce una mejora en la calidad ovocitaria y por consiguiente un aumento en la generación de embriones de buena calidad; con lo que se aumentan las posibilidades de conseguir un embarazo.

## Conclusiones

Con los resultados obtenidos en este estudio podemos considerar que la suplementación con Dehidroepiandrosterona, en las pacientes pobres respondedoras, que utilizan protocolos con antagonistas de GnRH otorga una mejoría en la calidad ovocitaria, mayor número de embriones de buena calidad transferidos y un aumento de los porcentajes de embarazo (no significativo estadísticamente en esta tesis debido al número de casos incluidos). También nos permite disminuir el porcentaje de cancelación durante la realización de los procedimientos de Fertilización In Vitro por pobre respuesta.

Consideramos que la utilización del protocolo Flare Up no debe ser considerada como opción de tratamiento para este grupo de pacientes ya que se tienen un mayor porcentaje de cancelación y los porcentajes de embarazo son nulos en comparación con el protocolo con antagonista.

Se necesita continuar con la suplementación de DHEA en pacientes pobres respondedoras para aumentar el número de pacientes de este estudio, así como la estandarización del protocolo de estimulación ovárica a utilizar para determinar con mayor veracidad y eficacia el potencial efecto benéfico que ofrece la DHEA.

Otro aspecto que merece la atención derivado de este trabajo es la falta de estandarización de los protocolos utilizados en los casos de las pobres respondedoras. Existe una gran variedad de protocolos según el uso de análogos de la GnRH, tipo y dosis de gonadotropinas, así como en la logística de monitoreos, determinaciones séricas, etc. , lo cual constituye una limitación y un sesgo al analizar los datos obtenidos.

## Bibliografía

- 1.- Brill H, Barad D, Gleicher N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation and pregnancy outcome: effect on pregnancy rate and speed of conception. *Fert Steril* 2006;86:suppl 2.
- 2.- Barad David, Gleicher Norbert. Effect of Dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Human Reproduction* 2006; 21(11):2845-2849.
- 3.- Gleicher N, Weghofer A, Barad D. Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening (PGS). *Reproductive biology and endocrinology* 2010;8:140.
- 4.- Steiner A. Clinical Implications of Ovarian Reserve Testing. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2009;64(2): 120-128.
- 5.- ESHRE working group on poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26(7):1616-1624.
- 6.- Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73:667-76.
- 7.- Rene Frydman MD. Poor responders: still a problem. *Fert Steril* 2011; 96(5):1057.
- 8.- Kyrou D et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fert Steril* 2009; 91(3):749-66.
- 9.- Suikkari A, MacLachlan V, Koistinen R, Seppala M, Healy D. Double-blind Placebo controlled study: human biosynthetic growth hormone for assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1996;65: 800-5.
- 10.- Pu Danhua, Wu Jie, Liu Jiayin. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Human Reproduction* 2001;26(10):2742-49.
- 11.- Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994;61:880-5.
- 12.- Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in

vitro fertilization. *Fert Steril* 1994;61:880-5.

13.- Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fert Steril* 1998;69:419-24

14.- Kahraman et al. Microdose gonadotrophin-releasing hormone agonist flare-up protocol versus multiple doses gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo-transfer cycle. *Fert Steril* 2009; 91(6):2437-44.

15.- Mochtar M, Van Der Veen F, Ziech M, Muster A. Recombinant Luteinizing hormone(rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005070. DOI: 10.1002/14651858.CD005070.pub2.

16.- Humaidan P. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH; an opening study. *Reprod Biomed Online* 2004;8(6):635-643.

17.- Barrenetxea G, et al. Ovarian response and pregnancy outcome in poor responder women:a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fert Steril* 2008;89(3):546-553.

18.- Dhataria K, Sreekumaran K. Dehydroepiandrosterone: Is there a role for replacement? *Mayo Clin Proc* 2003;78: 1257-1273.

19.- Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. *Current opinion on Obstetrics and Gynecology*. 2009;21:306-308.

20.- Casson PR et al. Dehysepiandrosterone supplementations augments ovarian stiation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000; 15(19):2129-2132.

21.- Leonidas Mamas. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fert Steril* 2009;91(2):644-6.

22.- Gleicher N, Barad D, Weghofer A. Improvement in diminished ovarian reserve after dehydroepiandrosterone supplementation. *Reprod Biomed Online* 2010;21:360-365.

23.- Li L, Ferin M, Sauer M. Dehydroepiandrosterone in follicular fluid is produced locally, and levels correlate negatively with in vitro fertilization outcomes. *Fert Steril* 2011; 95(5): 1830-1832.

24.- Brinsden Peter. In vitro and assisted reproduction. 2<sup>nd</sup> edition. Parthenon Publishing 1999.: 171-200.

25.- Wiser O et al. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responders patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: A randomized prospective study. Human Reproduction 2010;25(19):2496-2500.

26.- Yakin K, Urman B. DHEA as a miracle drug in the treatment of poor responders; hype or hope?. Human reproduction 2011;26(8):1941-1944.

27.- Sunkara S et al. Should androgen supplementation be used for poor ovarian response in IVF?. Human reproduction 2012. Art in press Jan 16<sup>th</sup>,12. P1-4.

## Anexos

### **Anexo A: Formulario de Consentimiento Informado** **Título del Estudio:**

Suplementación con Dehidroepiandrosterona (DHEA) previo a Fertilización In Vitro en pacientes baja respondedoras.

**Autores: Dávila Garza Sergio Alberto, Galache Vega Pedro, Santos Haliscak Roberto, Batiza Resendiz Victor Alfonso**

- **Objetivo del Estudio:** evaluar el impacto de la suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA) antes de una fertilización in vitro en pacientes pobres respondedoras con un procedimiento previo
- **Metodología:** Se suplementará con DHEA 50 mg diarios durante 6-8 semanas previas a un tratamiento de fertilización in vitro a pacientes clasificadas como bajas respondedoras.
- **Molestias y Acontecimientos Adversos:** Durante la suplementación con 50 mg de DHEA no se encuentran descritos efectos adversos o nocivos para la salud, ocasionalmente se describe la presencia de datos de virilización como: hirsutismo, acné, alopecia, crisis hipertensivas, sin embargo, éstas se presentan de acuerdo a la dosis utilizada y durante la administración a largo plazo. La realización del procedimiento de reproducción asistida a las pacientes requerirá la estimulación ovárica y aspiración folicular; los procesos de selección de gametos serán realizados en laboratorio por lo cual no existen riesgos o efectos deletéreos a la salud demostrados hasta el momento.
- La participación en el estudio es de naturaleza voluntaria y de ninguna manera el no participar en el mismo va a generar cambios en la relación medico paciente o en el tratamiento pertinente.
- El cuerpo médico del Instituto de Estudios de la Concepción Humana (IECH) tendrá acceso a mi expediente clínico durante la realización del estudio.
- En caso de dudas o preguntas podrá contactar a Dr. Sergio Alberto Dávila Garza teléfono: 8180200425

Yo \_\_\_\_\_ IFE \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas del estudio.

He recibido suficiente información sobre estudio.

He hablado con \_\_\_\_\_.

Comprendo que mi participación es voluntaria en este estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi información para participar en el estudio.

Firma de la Participante: \_\_\_\_\_.

Fecha: \_\_\_\_\_