



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

***RESULTADOS REPRODUCTIVOS EN MUJERES DEL GRUPO
POSEIDON IV CON SUPLEMENTACIÓN A BASE DE
DEHIDROEPIANDROSTERONA***

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DRA. EUGENIA IRENE MORÁN OROZCO

ASESOR DE TESIS

DR. JORGE LUIS LEZAMA RUVALCABA



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.

FIRMAS DE VALIDACIÓN DE DOCUMENTO

DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. CARLOS GERARDO SALAZAR LÓPEZ ORTIZ
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. JORGE LUIS LEZAMA RUVALCABA
ASESOR DE TESIS Y PROFESOR DEL CURSO DE BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DRA. EUGENIA IRENE MORÁN OROZCO
AUTOR
MÉDICO RESIDENTE DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Marco Teórico	6
2.1 Definición de baja respuesta ovárica	6
2.2 Fisiología de la dehidroepiandrosterona en la esteroidogénesis ovárica	7
3. Planteamiento del problema	9
4. Justificación	10
5. Pregunta de investigación	11
6. Objetivos	12
6.1 Objetivo General	12
6.2 Objetivos Específicos	12
7. Hipótesis	13
7.1 Hipótesis del investigador	13
7.2 Hipótesis nula	13
8. Metodología	14
8.1 Diseño del estudio	14
8.2 Universo y tamaño de la muestra	14
8.3 Método de Selección de los Participantes	14
8.4 Criterios de inclusión, exclusión y suspensión de los participantes	14
8.5 Variables del Estudio	15
8.6 Procedimientos	17
8.7 Técnicas de Análisis Estadístico	17
9. Aspectos éticos	18
9.1 Clasificación de la Investigación	18
9.2 Riesgos Previsibles y Probables	18
9.3 Medidas de Protección Frente al Riesgo Físico y/o Emocional	18

9.4 Carta de Consentimiento Informado	18
9.5 Archivo Confidencial de la Investigación	18
10. Resultados	19
11. Discusión	20
12. Conclusiones	22
13. Bibliografía	23
14. Material suplementario	26

1. Resumen

Introducción: La disminución en la reserva ovárica se ha convertido en una de las principales causas de infertilidad. Existe una estrecha relación entre las pacientes con disminución de la reserva ovárica y baja respuesta a un tratamiento de estimulación ovárica controlada. Por lo que estudios recientes han buscado mejorar los resultados reproductivos de este grupo de mujeres por medio de tratamientos adyuvantes. La dehidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide endógeno, prohormona fundamental en la esteroidogénesis ovárica. En pacientes que son sometidas a un tratamiento de reproducción asistida, la DHEA funciona como precursora de la testosterona presente en el líquido folicular, aumentando la esteroidogénesis y aumentando el número de folículos primarios y antrales.

Metodología: Se realizó un estudio de serie de casos, cuantitativo, observacional, longitudinal, retrolectivo, en el área clínica de reproducción asistida donde se incluyeron a todas las mujeres mayores o igual de 35 años con infertilidad primaria o secundaria que con una hormona antimülleriana < 1.2 ng/ml y/o un recuento folicular antral < 5, categorizadas como POSEIDON IV, durante el periodo de agosto de 2021 a marzo 2022 y que hayan tenido una suplementación con 100 mg de DHEA (Biolaif) un mes previo a la captura folicular. Se excluyeron las mujeres que cumplieron el tratamiento de un mes previo de DHEA 100mg, que tuvieran diagnóstico de endometriosis, antecedente de cirugía pélvica u ooforectomía, antecedente de síndrome de ovario poliquístico o uso previo de andrógenos. Se recolectaron los datos de los expedientes de todas las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, entre ellos el conteo de folículos antrales los primeros tres días del ciclo menstrual por ultrasonido transvaginal un mes previo a la estimulación ovárica y posterior a un mes de suplementación al iniciar la estimulación ovárica controlada. Se analizaron el número de ovocitos metafase II y blastocitos obtenidos.

Resultados: Se incluyeron 24 mujeres, de éstas, 22 se realizaron una estimulación ovárica controlada para tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad por diferentes causas de infertilidad, además de la baja reserva ovárica, incluidos factor neuroendócrino n=8 (36.3%), factor uterino n=7 (31.8%), factor masculino n=3 (13.6%), y factor tuboperitoneal n=3 (13.6%). La edad promedio de las mujeres fue de 41.3 años \pm 3,08, con una HAM promedio

de $0,61 \pm 0,71$ y una cuenta folicular antral promedio de $5 \pm 2,1$. Del total, 10 mujeres habían presentado una estimulación ovárica previa, encontrando una diferencia del conteo de folículos antrales de $5 \pm 2,1$ DE a $8,23 \pm 4,29$ DE ($p 0,004$); ovocitos MII PreDHEA $3,25 \pm 2,31$ y $4,53 \pm 3,27$ postDHEA ($p 0,04$). De los ovocitos a los que se les realizó fecundación in vitro, por medio de una inyección intracitoplasmática de espermatozoide con posterior obtención de blastocistos con diagnóstico genético preimplantacional se obtuvieron preDHEA $0,71 \pm 1,25$ de embriones normales y postDHEA $0,50 \pm 0,83$ ($p 0,66$); finalmente en se obtuvieron preDHEA $0,71 \pm 0,48$ embriones anormales y postDHEA $2,42 \pm 1,27$ ($p 0,06$).

Conclusiones: La suplementación con DHEA puede utilizarse como coadyuvante en los tratamientos de estimulación ovárica controlada en mujeres del grupo POSEIDON IV con el propósito de mejorar el pronóstico reproductivo de este grupo de mujeres.

2. Marco Teórico

2.1 Definición de baja respuesta ovárica

El término de baja respuesta ovárica (BRO) se utilizó por primera vez en 1983 en un estudio realizado por García donde encontró la relación de un conteo folicular disminuido con concentraciones bajas de estradiol (E2) utilizando gonadotropina menopáusica humana para la estimulación ovárica.¹ Posteriormente en 2010, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) realizó un consenso para definir la BR con los criterios de Bologna, en donde se requieren 2 de 3 de los siguientes criterios: Edad materna avanzada (≥ 40 años) y un antecedente de BRO (≤ 3 ovocitos obtenidos en un protocolo de estimulación convencional) o un examen confirmatorio de baja reserva ovárica (conteo folicular antral $< 5-7$ folículos o Hormona Antimülleriana (AMH) $< 0.5 - 1.1$ ng/ml); por lo que para definir BR era necesario haber cursado con al menos un ciclo de estimulación. Inicialmente se pensó que estos criterios describían a una población homogénea, no obstante investigaciones posteriores demostraron que la población estudiada era heterogénea y con resultados reproductivos diferentes, asimismo tampoco se consideró el efecto de la edad sobre la calidad ovocitaria. Por lo que se llegó a la conclusión de que estos criterios no proporcionaban una adecuada clasificación a este grupo de pacientes.² En 2016 se propusieron las estrategias orientadas al paciente que abarcan el número de ovocitos de forma individualizada, POSEIDON por sus siglas en inglés. Con lo que se buscaba no solo ayudar a los médicos a establecer expectativas en la paciente, sino también establecer un plan de trabajo para reducir el tiempo hasta lograr el embarazo. Con estos criterios se logró estadificar a las pacientes según su edad, sus biomarcadores ováricos y la respuesta ovárica en mujeres con una estimulación previa. De esta forma se puede distribuir a las pacientes en cuatro grupos; el primer grupo se conformó de pacientes < 35 años con un recuento folicular antral ≥ 5 , una

AMH \geq 1.2 ng/ml y \leq 9 ovocitos en un primer ciclo de estimulación, el segundo grupo son pacientes \geq 35 años, con un recuento folicular antral \geq de 5, una AMH \geq 1.2 ng/ml y \leq 9 ovocitos en un primer ciclo de estimulación, el tercer grupo fueron $<$ 35 años, recuento folicular antral $<$ 5, AMH $<$ 1.2 ng/ml y el grupo 4 \geq 35 años, recuento folicular antral $<$ 5, AMH $<$ 1.2 ng/ml. Los resultados de este estudio corroboraron que las mujeres a mayor edad y con BRO tenían mayor dificultad para lograr un recién nacido vivo después de FIV/ICSI comparado a las mujeres jóvenes, concluyendo que la edad es el factor clave para obtener un alta tasa de recién nacido vivo después de un tratamiento de reproducción asistida.³

2.2 Fisiología de la dehidroepiandrosterona en la esteroidogénesis ovárica

Para sobrellevar este problema se han sugerido varias estrategias que han presentado un éxito limitado. Entre ellas está el uso de altas dosis de gonadotropinas, suplementación con hormona de crecimiento.⁴ En el año 2000 Casson et al fueron los primeros en reportar la suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA) en mujeres con BRO.⁵ La DHEA es un esteroide endógeno de 19 carbonos que se origina en la zona reticular de la corteza suprarrenal (85%) y las células de la teca ovárica (15%). Esta es una prohormona esencial para la esteroidogénesis ovárica y representa la mayor fuente de andrógenos en las mujeres. La DHEA se convierte a testosterona por medio de la androstenediona, siendo de esta forma precursora en un 75% de los estrógenos en mujeres premenopáusicas y 100% en las postmenopáusicas.⁶ La administración exógena de la DHEA se relaciona a un aumento al doble de la testosterona en mujeres, por lo que se ha utilizado ampliamente en pacientes postmenopáusicas para tratar disminución de la libido y disfunción sexual encontrando resultados alentadores.⁷ Recientemente se ha encontrado beneficio al utilizarse en mujeres que son sometidas a tratamientos de reproducción asistida, ya que durante una estimulación

ovárica con gonadotropinas exógenas la DHEA funciona como precursora del 48% de la testosterona presente en el líquido folicular.⁸ Los andrógenos actúan de manera conjunta con la FSH estimulando la diferenciación folicular, aumentando la esteroidogénesis y aumentando el número de folículos primarios y antrales por medio de una regulación al alza de la IGF-1 y secundariamente aumentando la AMH. Biológicamente la testosterona facilita la transición de los folículos inactivos al crecimiento en las etapas tempranas de la maduración folicular, particularmente aumentando el número de folículos preantrales y antrales y también al aumentar la expresión de los receptores de FSH en las células de la granulosa, mejorando la respuesta al tratamiento con gonadotropinas.^{9 10 11}

Estudios recientes apoyan su uso en pacientes que han presentado una respuesta ovárica deficiente en tratamientos de reproducción asistida previos, sin embargo, aún hace falta evidencia para apoyar su uso como adyuvante de forma rutinaria.^{5 11 12 13}

3. Planteamiento del problema

La disminución en la reserva ovárica se ha convertido en una de las principales causas de infertilidad encontrándose en un 9 a un 24% de las pacientes que se encuentran en tratamiento de reproducción asistida,¹⁴ esto es debido principalmente por la actual tendencia a retrasar el embarazo a edades más avanzadas. Se ha encontrado una estrecha relación entre las pacientes con disminución en la reserva ovárica y la baja respuesta al tratamiento de estimulación.¹³

Actualmente, la baja respuesta a un ciclo de estimulación para un tratamiento de reproducción asistida se considera un reto terapéutico tanto para el médico como para este grupo de pacientes, por lo que desde hace varios años se han intentado utilizar diferentes intervenciones para mejorar su resultado reproductivo, sin embargo, aún no se ha logrado definir una estrategia efectiva.

Es por esto, que nosotros planteamos que los resultados reproductivos en mujeres con baja reserva ovárica, dentro del grupo IV de POSEIDON, se verán modificados de forma favorable posterior a la administración de 100mg de dehidroepiandrosterona durante un mes previo a la estimulación ovárica controlada.

4. Justificación

La baja respuesta a un ciclo de estimulación para un tratamiento de reproducción asistida se considera un reto terapéutico; la infertilidad secundaria a una disminución en la respuesta ovárica llega a presentarse hasta en un 24% de las mujeres en tratamiento con reproducción asistida.¹⁴ Estudios recientes apoyan el uso de andrógenos como suplementación para mujeres en estas condiciones ya que estimulan la foliculogénesis, aumentando el número de folículos antrales y preantrales.^{15 16} Sin embargo, los estudios realizados reportan que aún falta evidencia para apoyar el uso de suplementación para el tratamiento de reproducción asistida. Por esto por lo que decidimos analizar retrospectivamente el resultado de las mujeres que se les dio un tratamiento previo con DHEA, valorar si en nuestra población el resultado es similar.

5. Pregunta de investigación

¿Mejorarán los resultados reproductivos posterior a la administración de 100 mg de dehidroepiandrosterona durante un mes en mujeres con baja reserva ovárica de acuerdo con el grupo IV de POSEIDON?

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

Evaluar la cuantificación de folículos antrales posterior a la administración de 100 mg de dehidroepiandrosterona en mujeres del grupo IV de POSEIDON.

6.2 Objetivos Específicos

Evaluar el número de ovocitos metafase II obtenidos en un ciclo de estimulación ovárica controlada posterior a la administración de 100 mg de dehidroepiandrosterona en mujeres del grupo IV de POSEIDON.

7. Hipótesis

7.1 Hipótesis del investigador

Existen diferencias entre la cuenta folicular antral posterior a la administración de 100 mg de dehidroepiandrosterona en mujeres del grupo IV de POSEIDON.

7.2 Hipótesis nula

No existen diferencias entre la cuenta folicular antral posterior a la administración de 100 mg de dehidroepiandrosterona en mujeres del grupo IV de POSEIDON.

8. Metodología

8.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo cuantitativo, descriptivo, observacional, longitudinal, retrolectivo en donde se analizó una serie de casos en el área de investigación clínica de reproducción asistida en la Clínica Hisparep del Hospital Español.

8.2 Universo y tamaño de la muestra

Universo. Todas las mujeres que acudieron a Hisparep, candidatas para un tratamiento de reproducción asistida.

Tamaño de la muestra. No se calcula por el carácter del estudio. (Serie de casos)

8.3 Método de Selección de los Participantes

Las mujeres incluidas dentro eran mayores o igual de 35 años que acudieron a la Clínica de reproducción asistida Hisparep para un tratamiento de reproducción asistida, ya sea con infertilidad primaria o secundaria y cumplieron con los criterios del grupo POSEIDON IV. (edad > 34 años, CFA < 5 folículos, AMH < 1.2 ng/mL) y se les haya dado suplementación con DHEA 100 mg un mes previo al tratamiento de estimulación ovárica controlada.

8.4 Criterios de inclusión, exclusión y suspensión de los participantes

a. Criterios de Inclusión

- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria
- Mayores de 34 años
- Hormona antimülleriana < 1.2 ng/ml y/o con un recuento folicular antral < 5 folículos
- Que hayan recibido tratamiento previo con dehidroepiandrosterona 100mg un mes previo.

b. Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de endometriosis
- Antecedente de ooforectomía o cirugía pélvica
- Antecedente de síndrome de ovario poliquístico
- Uso previo de andrógenos

8.5 Variables del Estudio

8.5.1 Intervención (es), Exposición (es)

Se incluyeron mujeres mayores o igual de 35 años que cumplieron con criterios del grupo POSEIDON IV, HAM < 1.2 ng/ml y/o un recuento folicular antral menor de 5 folículos.

Se tomaron en cuenta las mujeres a quienes se les dio tratamiento suplementario con DHEA (Biolaif) 100mg diario durante un mes previo a la estimulación ovárica.

8.5.2 Comparador (es)

No hubo grupo control.

8.5.3 Resultado (s) Primario (s)

El resultado primario fue evaluar el recuento folicular antral que se obtuvo posterior al ciclo de estimulación suplementado.

8.5.4 Tipos de variables y definiciones

Variables	Indicadores	Definición operacional	Definición universal	Tipo de variable
Edad	Expediente	Años	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Numérica Continua
Tipo de infertilidad	Expediente	Primaria Secundaria	Incapacidad de concebir un embarazo posterior a 1 año de relaciones sexuales en menores de	Categórica Nominal

			35 años y 6 meses en mayores de 35 años	
Factor alterado	Expediente	Cervical Uterino Tuboperitoneal Endocrino ovárico Masculino	Elemento o causa que actúan junto con otros que provocan infertilidad	Categórica Nominal
Hormona anti Mülleriana	Laboratorio	ng/mL	hormona producida por las células de la granulosa del ovario, y es un marcador para evaluar la reserva ovárica femenina	Numérica Continua
Cuenta folicular antral	Ecografía	Número de folículos	Sacos llenos de líquido que se encuentran en los ovarios de una mujer, contienen un ovocito y secretan hormonas que influyen en las etapas del ciclo menstrual	Numérica Discreta
Ovocitos metafase 1	Laboratorio	número de ovocitos	Célula germinal femenina inmadura derivada de la ovogonia	Numérica discreta
Ovocitos metafase 2	Laboratorio	Número de ovocitos	Célula germinal femenina madura derivada de la ovogonia	Numérica discreta
Embriones normales	Laboratorio	Número de embriones	Ser vivo euploide en las primeras etapas de su desarrollo, a partir de la fecundación hasta que el organismo adquiere las características morfológicas de la especie.	Numérica discreta
Embriones anormales	Laboratorio	Número de embriones	Ser vivo aneuploide en las primeras etapas de su desarrollo, desde la fecundación hasta que el organismo adquiere	Numérica discreta

			las características morfológicas de la especie.	
--	--	--	---	--

8.6 Procedimientos

Se revisaron los expedientes de todas las pacientes que acudieron a la clínica Hisparep en el periodo de agosto 2021 a marzo 2022 y se seleccionarán aquellos expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se recolectaron los datos de los expedientes en una hoja de recolección de datos para después transcribirse a una base de datos en un documento de Excel y finalmente se realizó el análisis estadístico.

8.7 Técnicas de Análisis Estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial. Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas. Dependiendo de la normalidad y homocedasticidad se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas para comparar el antes y después.

9. Aspectos éticos

9.1 Clasificación de la Investigación

Investigación sin riesgo

9.2 Riesgos Previsibles y Probables

Sin riesgo

9.3 Medidas de Protección Frente al Riesgo Físico y/o Emocional

No Aplica

9.4 Carta de Consentimiento Informado

Aviso de Privacidad Hisparep

9.5 Archivo Confidencial de la Investigación

Nuestra base de datos fue resguardada en una computadora protegida con contraseña. Sólo tuvieron acceso a los datos los investigadores del estudio. Así mismo, asumo la responsabilidad de salvaguardar los datos personales de las pacientes que se incluyan en este estudio.

Los autores declaramos no tener conflicto de interés en el estudio ya que no estamos involucrados con la farmacéutica distribuidora del medicamento utilizado en este protocolo.

10. Resultados

Se incluyeron 24 mujeres que acudieron a la clínica de reproducción asistida Hisparep en el periodo de agosto del 2021 a marzo 2022. De éstas, 22 se realizaron una estimulación ovárica controlada para tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad por diferentes causas de infertilidad, además de la baja reserva ovárica, incluidos factor neuroendócrino n=8 (36.3%), factor uterino n=7 (31.8%), factor masculino n=3 (13.6%), y factor tuboperitoneal n=3 (13.6%). La edad promedio de las mujeres fue de 41.3 años \pm 3,08, con una HAM promedio de $0,61 \pm 0,71$ y una cuenta folicular antral promedio de $5 \pm 2,1$. De las mujeres incluidas en el estudio, el 52% (n=11) era la primera vez que se realizaban una estimulación ovárica controlada, mientras que el 48% (n=10) se estaban estimulando por segunda ocasión. (tabla 1.) Todas tuvieron suplementación con 100 mg DHEA (Biolaif) fue de un mes previo al tratamiento de reproducción asistida.

Se analizó el grupo de 10 mujeres quienes habían presentado una estimulación ovárica previa junto con las 16 que se trataron posterior a la suplementación con DHEA 100mg, encontrando una diferencia del conteo de folículos antrales de $5 \pm 2,1$ DE a $8,23 \pm 4,29$ DE (p 0,004); se obtuvieron ovocitos MI preDHEA $0,165 \pm 0,40$ DE y $0,93 \pm 1,80$ postDHEA (p 0,25); ovocitos MII PreDHEA $3,255 \pm 2,31$ y $4,53 \pm 3,27$ postDHEA (p 0,04). De los ovocitos a los que se les realizó fecundación in vitro, por medio de una inyección intracitoplasmática de espermatozoide con posterior obtención de blastocistos con diagnóstico genético preimplantacional se obtuvieron preDHEA $0,71 \pm 1,25$ de embriones normales y postDHEA $0,50 \pm 0,83$ (p 0.66); finalmente en se obtuvieron preDHEA $0,71 \pm 0,48$ embriones anormales y postDHEA $2,42 \pm 1,27$ (p 0.06).

11. Discusión

Casson fue el primero en utilizar la DHEA para aumentar la cantidad de folículos antrales y estradiol, en 5 pacientes utilizando 80 mg al día por dos meses previos; ⁵ un reporte de caso de Barad utilizó 75 mg diarios durante 9 ciclos de estimulación en una mujer con BRO, encontrando un aumento significativo en los ovocitos recuperados tras 4 meses de uso. ¹⁷ En nuestra serie de casos encontramos un aumento significativo en la cuenta folicular antral y ovocitos metafase II con un mes previo de 100mg de DHEA, lo que apoyaría su uso en pacientes del grupo POSEIDON IV en una dosis más elevada por menor tiempo.

Los mecanismos reguladores de la DHEA para mejorar el tratamiento de estimulación ovárica contrada en pacientes infertilidad es secundario a un aumento del efecto de la FSH en el ovario. Estudios previos han demostrado que la DHEA aumenta la sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH, promoviendo el reclutamiento folicular y aumentando la cantidad de folículos antrales en el ovario. ¹⁸ Esto mejora la calidad ovocitaria y subsecuentemente resulta en embriones de mejor calidad con mayor potencial de implantación, sin embargo aún faltan estudios que apoyen esta teoría.

Por otro lado, también se da una regulación de la vía de los receptores de andrógenos en el ovario, lo que regula el crecimiento, desarrollo, atresia, apoptosis y ovulación del folículo. La DHEA promueve la función de las vías de señalización relacionadas con los andrógenos al aumentar la expresión de los receptores de andrógenos, participando en el reclutamiento y crecimiento folicular. La administración de DHEA aumenta los niveles de IGF-1 en el ovario generando un efecto positivo en la calidad ovocitaria. Los niveles de AMH aumentan ya que

la DHEA es un precursor de los andrógenos dentro de los folículos, lo que secundariamente reduce la sensibilidad de los folículos a la FSH y afecta el crecimiento y desarrollo folicular. Los niveles aumentados de AMH aumentan la tasa de embarazo en las mujeres. La DHEA regula potencialmente los factores de transcripción clave de la biogénesis, lo que a su vez afecta la ruta metabólica de la energía intracelular, y que las células ricas en energía también pueden reducir la muerte celular programada causada por el envejecimiento y apoptosis.⁹

En cuanto a efectos adversos, un estudio de Rangel de 2021 reportó que la administración de 100mg de DHEA por 16 semanas es segura, ya que no observaron modificaciones metabólicas, cambios en la duración del ciclo menstrual ni datos de hiperandrogenismo.¹⁹ Similar a lo encontrado en nuestro estudio no se encontró reportado ningún efecto adverso en ninguna paciente, por lo que su uso durante un mes puede ser seguro para pacientes que se encuentran en tratamientos de reproducción asistida.

Finalmente, un metaanálisis demostró que no hay una diferencia significativa entre las pacientes tratadas con andrógenos y sin andrógenos en cuanto a tasa de embarazo, cancelación de ciclos, duración total del uso de gonadotropinas, ovocitos recuperados ni tasa de nacido vivo.²⁰ Por lo que aun hace falta más evidencia que pueda apoyar que el uso de suplementación con DHEA mejore el resultado reproductivo de las pacientes del grupo POSEIDON IV en tratamiento de reproducción asistida, siendo necesario el realizar ensayos clínicos aleatorizados para aportar su uso.

12. Conclusiones

La baja respuesta a un ciclo de estimulación ovárica en mujeres del grupo POSEIDON IV se podría mejorar con tratamientos suplementarios como lo es la DHEA. La dosis de 100mg durante un mes previo, aumenta de forma significativa el número de folículos antrales y ovocitos metafase II recuperados, sin embargo, aún es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados que puedan apoyar su uso de forma rutinaria en este grupo de pacientes que siguen siendo un reto para el médico en tratamiento de reproducción asistida.

13. Bibliografía

1. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. *Fertil Steril*. 1983;39(2):174-179. doi:10.1016/S0015-0282(16)46815-9
2. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. 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. doi:10.1093/humrep/der092
3. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1452-1453. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.02.005
4. Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, Jones GS. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J Vitro Fertil Embryo Transf*. 1989;6(5):285-289. doi:10.1007/BF01139183
5. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series technology depends on ovarian stimulation and concurrent multiple oocyte development, induced by administration of. *Hum Reprod*. 2000;15(10):2129-2132.
6. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)-A precursor steroid or an active hormone in human physiology (CME). *J Sex Med*. 2011;8(11):2960-2982. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02523.x
7. Palacios S. Hypoactive sexual desire disorder and current pharmacotherapeutic options in women. *Women's Heal*. 2011;7(1):95-107. doi:10.2217/whe.10.81
8. Haning R V. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate serves as a prehormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins. *J Clin Endocrinol*

- Metab.* 1993;76(5):1301-1307. doi:10.1210/jc.76.5.1301
9. Li CJ, Lin L Te, Tsui KH. Dehydroepiandrosterone shifts energy metabolism to increase mitochondrial biogenesis in female fertility with advancing age. *Nutrients.* 2021;13(7). doi:10.3390/nu13072449
 10. Nielsen ME, Rasmussen IA, Kristensen SG, et al. In human granulosa cells from small antral follicles, androgen receptor mRNA and androgen levels in follicular fluid correlate with FSH receptor mRNA. *Mol Hum Reprod.* 2011;17(1):63-70. doi:10.1093/molehr/gaq073
 11. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(4):673-683. doi:10.1007/s10815-018-1383-2
 12. Triantafyllidou O, Sigalos G, Vlahos N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation and IVF outcome in poor responders. *Hum Fertil.* 2017;20(2):80-87. doi:10.1080/14647273.2016.1262065
 13. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Heal.* 2020;14:263349412094148. doi:10.1177/2633494120941480
 14. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Ali Akman M, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: A retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(4):439-443. doi:10.1016/S1472-6483(10)62164-5
 15. Li J, Yuan H, Chen Y, Wu H, Wu H, Li L. A meta-analysis of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(3):240-

245. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.028
16. Schwarze JE, Canales J, Crosby J, Ortega-Hrepich C, Villa S, Pommer R. DHEA use to improve likelihood of IVF/ICSI success in patients with diminished ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *J Bras Reprod Assist.* 2018;22(4):369-374. doi:10.5935/1518-0557.20180046
 17. Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril.* 2005;84(3):756.e1-756.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.02.049
 18. Sönmezer M, Özmen B, Çil AP, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian response and cycle outcome in poor responders. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(4):508-513. doi:10.1016/j.rbmo.2009.06.006
 19. Rangel M. Metabolic, Reproductive Outcomes and Side Effects After the Administration of 100 Mg Dehydroepiandrosterone (Dhea) in Women With an Adequate Ovarian Reserve. *Fertil Steril.* 2021;116(3):e316. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.850
 20. Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: A meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2011;22(6):545-555. doi:10.1016/j.rbmo.2011.01.015

14. Material suplementario

Tabla 1. Características clínicas de las mujeres que recibieron suplementación de dehidroepiandrosterona (DHEA).

	n = 24
Edad (años), X ± DE	41,25 ± 3,08
Tipo de infertilidad, n (%)	n = 22
Primaria	12 (54,5)
Secundaria	10 (45,5)
Factor, n (%)	n = 22
Uterino	7 (31,8)
Tuboperitoneal	3 (13,6)
Neuroendócrino	8 (36,3)
Masculino	3 (13,6)
Cuenta folicular antral basal, X ± DE	5 ± 2,1
Hormona antimülleriana (ng / mL), X ± DE	0,61 ± 0,71
Estimulación previa, n (%)	10 (45,5)

X ± DE. media ± desviación estándar.

Tabla 2. Diferencias entre las estimulaciones pre y post la suplementación de DHEA. n = 24

	Pre DHEA n = 10	Post DHEA n = 16	<i>p</i>
Cuenta folicular antral, X ± DE	5 ± 2,1	8,23 ± 4,29	0,004
Ovocitos en metafase I, X ± DE	0,16 5 ± 0,40	0,93 ± 1,80	0,25
Ovocitos en metafase II, X ± DE	3,25 5 ± 2,31	4,53 ± 3,27	0,04
Diagnóstico preimplantatorio, X ± DE			
Embriones normales	0,71 ± 1,25	0,50 ± 0,83	0,66
Embriones anormales	0,71 ± 0,48	2,42 ± 1,27	0,06

X ± DE. media ± desviación estándar.