



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**HOSPITAL ESPAÑOL**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

***UTILIDAD DE LA TESTOSTERONA TRANSDÉRMICA EN MUJERES  
DEL GRUPO POSEIDON IV EN TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN  
ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD***

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

**PRESENTA**

**DRA. MARTHA ESMERALDA ESPINOSA ESPARZA**

**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.



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina**

México, Cd. Mx. a 3 de Agosto de 2023

**DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ**  
Jefa de la División de Estudios de Posgrado  
Presente

**PROPUESTA DE JURADO**

Por este conducto me permito solicitarle tenga a bien autorizar la fecha, hora, lugar y jurado que se propone para la realización del examen final de

Especialización en: BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

del Médico MARTHA ESMERALDA ESPINOSA ESPARZA

con número de cuenta 410073537 . El día 13 de Septiembre

de 2023 a las 12:30 hrs. en HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

Integrantes del Jurado

Cargo	Nombre	Firma
Presidente	DR. CARLOS GERARDO SALAZAR LOPEZ ORTIZ salazarv@prodigy.net.mx	
Secretario	DR. JORGE LUIS LEZAMA RUVALCABA dr.jorgelezama@gmail.com	
Vocal	DR. JOSE CARLOS SALAZAR TRUJILLO drealtru@gmail.com	

Atentamente:

Dr.(a) MANUEL ALVAREZ NAVARRO  
Jefe de Enseñanza



## ÍNDICE

<b>1. Resumen</b>	4
<b>2. Marco Teórico</b>	5
<b>3. Planteamiento del problema</b>	9
<b>4. Justificación</b>	10
<b>5. Pregunta de investigación</b>	11
<b>6. Objetivos</b>	12
6.1 Objetivo General	12
6.2 Objetivos Específicos	12
<b>7. Hipótesis</b>	13
7.1 Hipótesis del investigador	13
7.2 Hipótesis nula	13
<b>8. Metodología</b>	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	15
8.5 Variables del Estudio	16
8.6 Procedimientos	17
8.7 Técnicas de Análisis Estadístico	17
<b>9. Aspectos éticos</b>	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
<b>10. Resultados</b>	19
<b>11. Discusión</b>	20
<b>12. Conclusiones</b>	21
<b>13. Bibliografía</b>	22
<b>14. Material suplementario</b>	244

## 1. Resumen

Introducción: La Baja reserva ovárica (BRO) se considera una causa frecuente de infertilidad y es todavía considerada uno de los grandes retos en medicina reproductiva.

Numerosos estudios han sugerido que los andrógenos (dehidroepiandrosterona y testosterona) pueden desempeñar un papel crítico en el desarrollo folicular aumentando el número de folículos, por lo tanto, el número de ovocitos y finalmente incrementando la tasa de embarazo. La testosterona es una hormona esteroidea sexual que proviene del colesterol y se considera precursor obligado de la biosíntesis de estradiol, contribuyendo a un mayor reclutamiento folicular por lo que se considera que administrándola de forma exógena podría contribuir al aumento de la cantidad de ovocitos recuperados.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo cohorte histórica, cuantitativo, observacional, longitudinal, retrolectivo, en el área clínica de reproducción asistida, se formaron 2 grupos donde se incluyeron a todas las mujeres mayores o igual a 35 años con infertilidad primaria o secundaria que cumplieran con criterios de clasificación del grupo POSEIDON IV (edad  $> o =$  a 35 años con CFA  $< 5$  folículos y/o AMH  $< 1.2$  ng/mL), durante el periodo de octubre de 2021 a septiembre 2022, el primer grupo de pacientes había recibido suplementación con testosterona transdérmica 50mg diario un mes previo a estimulación ovárica, el segundo grupo no recibió ningún tratamiento previo a la estimulación ovárica. Se excluyeron las mujeres con antecedente de diagnóstico de endometriosis, cirugía pélvica u ooforectomía, 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 y sin suplementación al iniciar la estimulación ovárica controlada. Se analizaron igualmente el número de ovocitos metafase II obtenidos en cada grupo.

Resultados: Se incluyeron 20 mujeres, de éstas, 10 se realizaron una estimulación ovárica controlada con administración previa de testosterona 50 mg vía transdérmica cada 24hrs por 1 mes y las 10 pacientes restantes no recibieron ningún tipo de suplementación ni tratamiento

previo a la estimulación ovárica para tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad por diferentes causas de infertilidad. La edad promedio de las mujeres fue de 40.2 años  $\pm$  2.5 en el grupo de estudio y 43.3  $\pm$  2 en el grupo control; peso normal en 80% del grupo con testosterona y 90% del grupo sin testosterona.

Las condiciones iniciales observadas de las pacientes fueron un promedio de AMH (media  $\pm$  desviación estándar) en el grupo con testosterona de 0.65  $\pm$  0.28 ng/dl, sin testosterona 0.84  $\pm$  0.49; el factor de infertilidad fue endocrino ovárico en un 60% del grupo con testosterona y del 40% del grupo control, en ambos grupos ésta causa representó la moda.

La cuenta folicular antral observada por ecografía de cada grupo, posterior al tratamiento con testosterona fue de 6.4  $\pm$  2.4, sin testosterona  $\pm$  3.47;  $p < 0.778$ . Sin observar diferencias significativas.

El número de ovocitos en metafase II obtenidos (media  $\pm$  desviación estándar) posterior a la administración de testosterona fue de 4.5  $\pm$  2.37 y de 1.5  $\pm$  1.62 en las participantes que no recibieron testosterona;  $p = 0.04886$ , es decir,  $p < 0.05$ , por lo que los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de la administración de testosterona.

Conclusiones: La suplementación con testosterona transdérmica 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. La dosis de 50mg de testosterona transdérmica cada 24hrs 1 mes previo a la EOC en tratamientos de alta complejidad aumenta de forma estadísticamente significativa el número de ovocitos metafase II recuperados.

## 2. Marco Teórico

El proceso de envejecimiento reproductivo en una mujer ocurre con el agotamiento de número de ovocitos o reserva ovárica <sup>1</sup>. La disminución de la reserva ovárica se refiere entonces al número reducido y a la calidad de los ovocitos restantes en el ovario <sup>2</sup>.

La incidencia de baja reserva ovárica oscila entre el 6 y 64% en las mujeres infértiles de diferentes edades, en éstas pacientes no solo se observa una reducción del número y calidad de ovocitos restantes, sino también una disminución en la respuesta ovárica a la administración de gonadotropinas en estimulación ovárica controlada, alta tasa de cancelación de ciclos, aumento en la dosis de estimulantes de ovulación, disminución de la cantidad de ovocitos recuperados, disminución de tasa de embarazo clínico y recién nacido vivo y alta tasa de aborto espontáneo en tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad <sup>2,3</sup>.

Si bien, una disminución del potencial reproductivo se considera parte del proceso natural de envejecimiento ovárico, también puede ser encontrado en mujeres jóvenes <sup>2</sup>.

En el año 2010 se llevó a cabo un consenso por parte de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) con el objetivo de definir Baja respuesta ovárica (BRO) con los criterios de Bologna de los cuales se necesitan 2 de 3 para poder clasificar a una paciente con BRO <sup>4</sup>. Posteriormente, se realizaron diversos estudios en donde se definió que estos criterios se basaban en una población heterogénea con resultados reproductivos diferentes, no se tomaba en cuenta la edad en cuanto a calidad ovocitaria y para utilizarlos se necesitaba al menos haber cursado 1 ciclo de estimulación, razón por la cual en el año 2019 un grupo de expertos crearon una clasificación más precisa que toma en cuenta estrategias orientadas a la paciente de acuerdo al número de ovocitos obtenidos individualmente llamada POSEIDON por sus siglas en inglés. Este panel de expertos sugiere una estratificación novedosa, más detallada para pacientes con BRO, añadiendo a los ya comentados factores, reserva ovárica con relación al número de ovocitos y tasa de aneuploidía en relación con la edad materna, la sensibilidad a las gonadotropinas externas <sup>4</sup>.

Por lo tanto, POSEIDON clasifica a las pacientes con baja respuesta en cuatro grupos:



- Grupo 1: pacientes menores de 35 años con parámetros de reserva ovárica normales (AMH  $\geq 1.2$  ng/mL; AFC  $\geq 5$ ) y resultado inesperadamente pobre o subóptimo a la estimulación de la ovulación ( $\leq 9$  ovocitos en el 1er ciclo de estimulación)
- Grupo 2: pacientes mayores o igual a 35 años con parámetros de reserva ovárica normales (AMH  $\geq 1.2$  ng/mL; AFC  $\geq 5$ ) y resultado inesperadamente pobre o subóptimo a la estimulación de la ovulación ( $\leq 9$  ovocitos en el 1er ciclo de estimulación)
- Grupo 3: pacientes menores de 35 años con parámetros de reserva ovárica bajos (AFC  $< 5$ , AMH  $< 1.2$  ng/mL).
- Grupo 4: pacientes mayores o igual a 35 años con parámetros de reserva ovárica bajos (AFC  $< 5$ , AMH  $< 1.2$  ng/mL).

Con estos criterios, se logró individualizar el tratamiento empleado en función de las características individuales de cada paciente, y proponer estrategias terapéuticas enfocadas.

En las pacientes clasificadas en el grupo POSEIDON III y IV se han investigado múltiples tratamientos coadyuvantes para lograr elevar el número de folículos antrales al inicio del ciclo y de esta forma elevar el número de ovocitos obtenidos en la captura folicular, algunos de éstos son la administración de hormona de crecimiento, Dehidroepiandrosterona y testosterona de los cuales aún no se cuentan con recomendaciones indiscutiblemente efectivas <sup>4</sup>. Mientras los efectos de los andrógenos (Dehidroepiandrosterona y Testosterona), en la maduración de los folículos en seres humanos aún continúan siendo controvertidos, debido a que no existen investigaciones directas, los experimentos en roedores, demuestran fuertemente una función esencial de los andrógenos mediados por el receptor de andrógenos (RA) sobre las células de la granulosa, especialmente en estadios tempranos de la maduración de los folículos hasta los estadios preantrales <sup>5</sup>.

La hormona Dehidroepiandrosterona (DHEA) es el andrógeno más potente y el de mayor afinidad para unirse al receptor de andrógenos, en la mujer se convierte a testosterona y en menor grado a estradiol. La suplementación con DHEA con un mínimo de 6 semanas, es suficiente para poder observar los efectos beneficiosos que comprueban el efecto positivo durante los estadios de maduración folicular tempranos, coincidiendo además con la

presencia de los receptores androgénicos<sup>5</sup>. Luego de la administración de DHEA los niveles de Testosterona (T) se elevan, siendo esta elevación asociada estadísticamente con las probabilidades de embarazo ante un FIV. Los niveles aumentados de andrógenos se han asociado previamente con niveles elevados de hormona antimulleriana (AMH), siendo estos favorables para mejorar la reserva ovárica funcional <sup>6</sup>. A su vez, la enzima 5  $\alpha$ -reductasa, metaboliza la testosterona periféricamente y en los tejidos blanco dando lugar a la dihidrotestosterona <sup>6</sup>.

La testosterona, el principal andrógeno circulante en la mujer, es un esteroide natural segregado por los ovarios y las glándulas suprarrenales (100 a 400 mcg/día)<sup>6</sup>. Las concentraciones séricas máximas de testosterona se alcanzan 24-36 horas posterior a la administración, con una variabilidad interindividual amplia. La testosterona se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4.

La testosterona circulante se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, casi el 66% se une a las globulinas ligadas a las hormonas sexuales y el 33% a albúmina. La fracción libre de testosterona se determina por la tasa de producción de esta, la tasa de depuración metabólica y el nivel de globulinas ligadas a hormonas sexuales <sup>6</sup>.

Hasta el momento, la revisión de la evidencia tanto clínica como preclínica de que el uso de los andrógenos pueda tener un efecto positivo sobre la maduración folicular, es muy limitada para estandarizar su uso, sin embargo, en múltiples estudios publicados se ha demostrado que dentro de los rangos terapéuticos pueden ser clínicamente beneficiosos, principalmente en aquellas pacientes con baja reserva ovárica y en tratamientos de reproducción asistida

4,5,6

### **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<sup>14</sup>, esto es debido principalmente a 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<sup>13</sup>.

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 50mg de testosterona administrada vía dérmica diariamente durante un mes previo a la estimulación ovárica controlada.

#### **4. Justificación**

La baja respuesta ovárica es uno de los retos diarios del clínico en la consulta de infertilidad. Se estima que la incidencia de bajas respondedoras en la población que realizan FIV es del 9-24% <sup>7,10</sup>. Estas pacientes tienen peores tasas de embarazo cuando se comparan con pacientes con respuesta normal.

Se han propuesto numerosas estrategias en el tratamiento de las pacientes bajas respondedoras, pero hasta el momento no se han alcanzado ventajas de unos tratamientos sobre otros. Algunos estudios recientes publicados apoyan el uso de andrógenos como suplementación para mujeres en estas condiciones ya que aumentan la expresión del receptor de FSH en las células de la granulosa, promueve la iniciación de crecimiento del folículo primordial e incrementa el número de folículos pre-antrales y antrales <sup>10,11</sup>, a pesar de éstas publicaciones aún se considera que no existe evidencia suficiente para establecer ésta estrategia como parte de un tratamiento en pacientes que se someten a procesos de reproducción asistida, razón por la cual en éste estudio se pretende analizar retrospectivamente el resultado de las mujeres a las cuales se les indicó el uso de testosterona transdérmica 1 mes previo al inicio de tratamiento para FIV y aquellas a las que no se les indicó ningún tratamiento y de ésta forma, valorar en nuestra población si el resultado es coincidente con los estudios publicados.

## **5. Pregunta de investigación**

¿Aumentará el número de folículos antrales posterior a la administración de 50 mg de testosterona transdérmica diariamente durante un mes en mujeres con baja reserva ovárica de acuerdo con el grupo IV de POSEIDON comparadas con las que no reciben ningún tipo de tratamiento previo?

## **6. Objetivos**

### *6.1 Objetivo General*

- Evaluar el aumento de folículos antrales posterior a la administración de 50 mg de testosterona transdérmica 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 en pacientes clasificadas como grupo IV de POSEIDON posterior a la administración de 50mg de testosterona transdérmica 1 mes previo a la estimulación ovárica y sin ningún tratamiento previo a la misma.

## **7. Hipótesis**

### *7.1 Hipótesis del investigador*

Existen diferencias entre la cuenta folicular antral posterior a la administración de 50mg de testosterona vía transdérmica en mujeres del grupo IV de POSEIDON.

### *7.2 Hipótesis nula*

No existen diferencias entre la cuenta folicular antral posterior a la administración de 50 mg de testosterona vía transdérmica 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 cohorte histórica 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. La prevalencia de pacientes con cuenta folicular antral baja en la clínica de reproducción HISPAREP es del 36% por lo que se pretende estudiar el 7.2% de ellas siendo así 3.6% que reciben tratamiento con andrógenos previo a estimulación ovárica y 3.6% que no reciben ningún tipo de tratamiento.

### *8.3 Método de Selección de los Participantes*

Las mujeres que serán incluidas dentro del protocolo deberán tener una edad igual o mayor de 35 años que hayan acudido a la Clínica de reproducción asistida Hisparep para un tratamiento de reproducción asistida, ya sea con infertilidad primaria o secundaria y cumplan con criterios de clasificación del grupo POSEIDON IV. (edad  $\geq$  de 35 años con CFA  $< 5$  folículos o AMH  $< 1.2$  ng/mL) y en el primer grupo de pacientes se les haya dado suplementación con testosterona transdérmica 50 mg un mes previo a estimulación ovárica, en el segundo grupo que no hayan recibido ningún tratamiento previo a la estimulación ovárica.

### *8.4 Criterios de inclusión, exclusión y suspensión de los participantes*

#### a. Criterios de Inclusión

- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria
- Mayores o igual a 35 años
- Hormona antimulleriana  $< 1.2$  ng/ml y/o con un recuento folicular antral  $< 5$  folículos
- Grupo de estudio: Que hayan recibido tratamiento previo con testosterona transdérmica 50mg diario un mes previo a la EOC.
- Grupo control: Que no hayan recibido tratamientos previos a la estimulación ovárica.



b. Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de endometriosis
- Antecedente de cirugías pélvicas
- Antecedente de síndrome de ovario poliquístico
- Uso previo de andrógenos por cualquier motivo

*8.5 Variables del Estudio*

*8.5.1 Intervención (es), Exposición (es)*

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

Se tomarán en cuenta las mujeres a quienes se les haya dado tratamiento suplementario con Testosterona 50mg vía transdérmica (Lowtiyel) diario durante un mes previo a la estimulación ovárica y aquellas mujeres a las que no se le haya dado ningún tratamiento previo a la estimulación ovárica.

*8.5.2 Comparador (es)*

Pacientes que comparten mismos criterios de clasificación para baja reserva ovárica POSEIDON IV y se someten a tratamiento de reproducción asistida tipo FIV sin haber recibido ningún tratamiento previo al inicio de estimulación ovárica controlada.

*8.5.3 Resultado (s) Primario (s)*

El resultado primario fue evaluar el recuento folicular antral que se obtuvo posterior al ciclo medicado con testosterona transdérmica.

#### 8.5.4 Tipos de variables y definiciones

<b>Variables</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Definición universal</b>	<b>Tipo de variable</b>
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 regulares (2-3 veces por semana) en menores de 35 años y 6 meses en mayores de 35 años	Categórica Nominal
Factor alterado	Expediente	Cervical Uterino Tuboperitoneal Endócrino 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

### 8.6 Procedimientos

Se revisaron los expedientes de todas las pacientes que acudieron a la clínica Hisparep en el periodo de octubre 2021 a septiembre 2022 y se seleccionaron 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 con estadística descriptiva para las características basales de ambos grupos, posteriormente se realizó una prueba de chi cuadrada para obtener las variables estadísticamente significativas. Se utilizó un valor  $p < 0.05$  para considerarse significativo. 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. De acuerdo con la normalidad y homogeneidad 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, ya que los investigadores se limitaron a observar a las pacientes que han sido tratadas por sus médicos adscritos, los investigadores no son responsables de la prescripción de los medicamentos utilizados ni del seguimiento de estas pacientes.

### *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

Fueron seleccionadas 20 pacientes pertenecientes al grupo POSEIDON IV, de las cuales 10 de ellas recibieron tratamiento suplementario con testosterona 50 mg vía transdérmica diario durante un mes previo a la estimulación ovárica y 10 no recibieron testosterona; cuyas características generales son edad media de  $40.2 \pm 2.5$  años del grupo que recibió testosterona y  $43.3 \pm 2$  años para el grupo que no recibió testosterona, mientras que se encontró peso normal en el 80% y 90% (sobrepeso de 20% y 10%) de cada grupo, respectivamente. (tabla 1). El protocolo de estimulación más utilizado fue con 300/150 U de FSH/LH recombinante.

El tipo de infertilidad predominante observado en cada grupo de participantes fue: primaria en el 70% de quienes recibieron testosterona y 60% en quienes no recibieron testosterona. (gráfica 1).

Las condiciones iniciales de las pacientes se describen a continuación: AMH (media  $\pm$  desviación estándar) de  $0.65 \pm 0.28$  ng/dL en quienes recibieron testosterona y de  $0.84 \pm 0.49$  ng/dL en quienes no recibieron testosterona (gráfica 2); el factor de infertilidad alterado fue endocrino ovárico en el 60% (n=6) de las participantes a las que se les administró testosterona y en el 40% (n=4) de aquellas a quienes no se les administró, en ambos esta causa representó la moda. (gráfica 3). Los datos se encuentran en la tabla 2.

La cuenta folicular antral observada por ecografía posterior al tratamiento con testosterona fue de  $6.4 \pm 2.4$ , sin testosterona  $6 \pm 3.47$ ;  $p < 0.778$ . Sin observar diferencias significativas. (gráfica 4).

El número de ovocitos en metafase II obtenidos (media  $\pm$  desviación estándar) posterior a la administración de testosterona fue de  $4.5 \pm 2.37$  y de  $1.5 \pm 1.62$  en las participantes que no recibieron testosterona (Gráfica 5); al realizar un análisis estadístico en el cual se comparó el recuento de ovocitos en metafase II observados posterior a la administración de testosterona y el recuento en ausencia de la misma (Tabla 3) a través de la Chi cuadrada, con 7 grados

de libertad, se obtiene que  $p=0.04886$ , es decir,  $p<0.05$ , por lo que los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de la administración de testosterona.

Para encontrar un análisis descriptivo porcentual de los ovocitos en metafase II observados posterior a la administración o ausencia de administración de testosterona, consultar gráfica 6.

## 11. Discusión

Gleicher menciona en su estudio que las mujeres mayores de 35 años pueden beneficiarse de una administración más directa de testosterona (testosterona transdérmica) por la tasa de conversión menos eficiente de DHEA a testosterona<sup>5</sup>, razón por la cual en este estudio es la forma de administración que se utiliza.

Un metaanálisis de Bosdou et. al. reporta que la tasa de embarazo clínico aumentó significativamente en un 15% en pacientes que fueron pretratadas con testosterona transdérmica en comparación con las que no (+15%, IC 95%)<sup>8</sup>. Del mismo modo, la tasa de nacidos vivos también se incrementó en un 11% en pacientes que fueron pretratadas con testosterona transdérmica (11 %, IC 95 %)<sup>8</sup>. En este estudio se obtuvieron resultados positivos en el número de ovocitos metafase II por lo que la cantidad de ellos se relaciona igualmente con aumento de tasa de embarazo.

Según la teoría subyacente en la literatura, los andrógenos intraováricos promueven la sensibilidad a la FSH en los folículos que se encuentran en crecimiento (Hillier y De Zwart, 1981; Vendola et al., 1998), y por lo tanto podría aumentar el rendimiento y la madurez de los ovocitos después de la estimulación ovárica y mejorar las tasas de embarazo. En este contexto, cabe señalar que en todas las intervenciones analizadas en el metaanálisis de Bosdou, el efecto en términos de resultados clínicos de tasas de embarazo, sólo se observa estadísticamente significativa en el caso de la testosterona transdérmica a comparación con otras terapias como la adición de inhibidores de aromatasa o hCG <sup>8</sup>.

Dos pequeños estudios (Massin et al., 2006; Kim et al., 2011) se basaron en la teoría propuesta para mejorar el desarrollo folicular con el aumento de andrógenos intraováricos

(Hillier y De Zwart, 1981; Hillier et al., 1994; Weil et al., 1999). Las hipótesis que se postulan y se evalúan para un tratamiento efectivo en pacientes con BRO son:

- I. Aumentar el número de ovocitos recuperados
- II. Disminución de la dosis total de gonadotropinas requerida
- III. Disminuir la duración de la estimulación ovárica.

Sólo en el caso de las administraciones transdérmicas de testosterona se confirmaron todas estas hipótesis.

Actualmente, con base a la limitada evidencia disponible, el pretratamiento con testosterona transdérmica parece aumentar el embarazo clínico y la supervivencia respecto a las tasas de natalidad en pobres respondedoras sometidas a estimulación ovárica para fertilización in vitro.

8, 11.

## **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 testosterona transdérmica. La dosis de 50 mg cada 24hrs durante un mes previo a la EOC, aumenta de forma estadísticamente significativa el número de ovocitos metafase II recuperados.

En cuanto a la cuenta folicular antral también se observó un aumento sin embargo éste resultado no fue estadísticamente significativo, por lo que aún es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados con un mayor tamaño de muestra para aumentar la evidencia de este tipo de tratamiento y emplearlo de forma rutinaria en este grupo de pacientes, los cuales siguen siendo un reto para el médico en el área de la reproducción asistida.

### 13. Bibliografía

- 1.- Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* ; 2020;114:1151–7.
- 2.- Manavella GD, Manavella DD, Ruiz O. Tasas de embarazo y nacido vivo en mujeres jóvenes infértiles con baja reserva ovárica. *Rev. cient. cienc. salud* 2021; 3(1):06-13.
- 3.- Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(3):196-203. Doi: 10.5152/jtgga.2012.28
- 4.- 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
- 5.- Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, et al. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR). *J Assist Reprod Genet.* 2013; 30:49-62.
- 6.- Susan R Davis, Sarah Wahlin Jacobsen. Testosterone in women, the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 98092.
- 7.- Haahr T, Dosouto C, Alviggi C, et al. Commentary: Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4. *Front. Endocrinol.* 2020; 10. Article 920.
- 8.- Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18:127-45
- 9.- Li J, Yuan H, Chen Y, Wu H, et al. 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.
- 10.-Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:521-7.
- 11.- Fabregues F, Penarrubia J, Creus M, Manau D, Casals G, Carmona F, et al. Transdermal



testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in lowresponder IVF patients: a randomized, clinical trial. Hum Reprod. 2009;24:349-59.

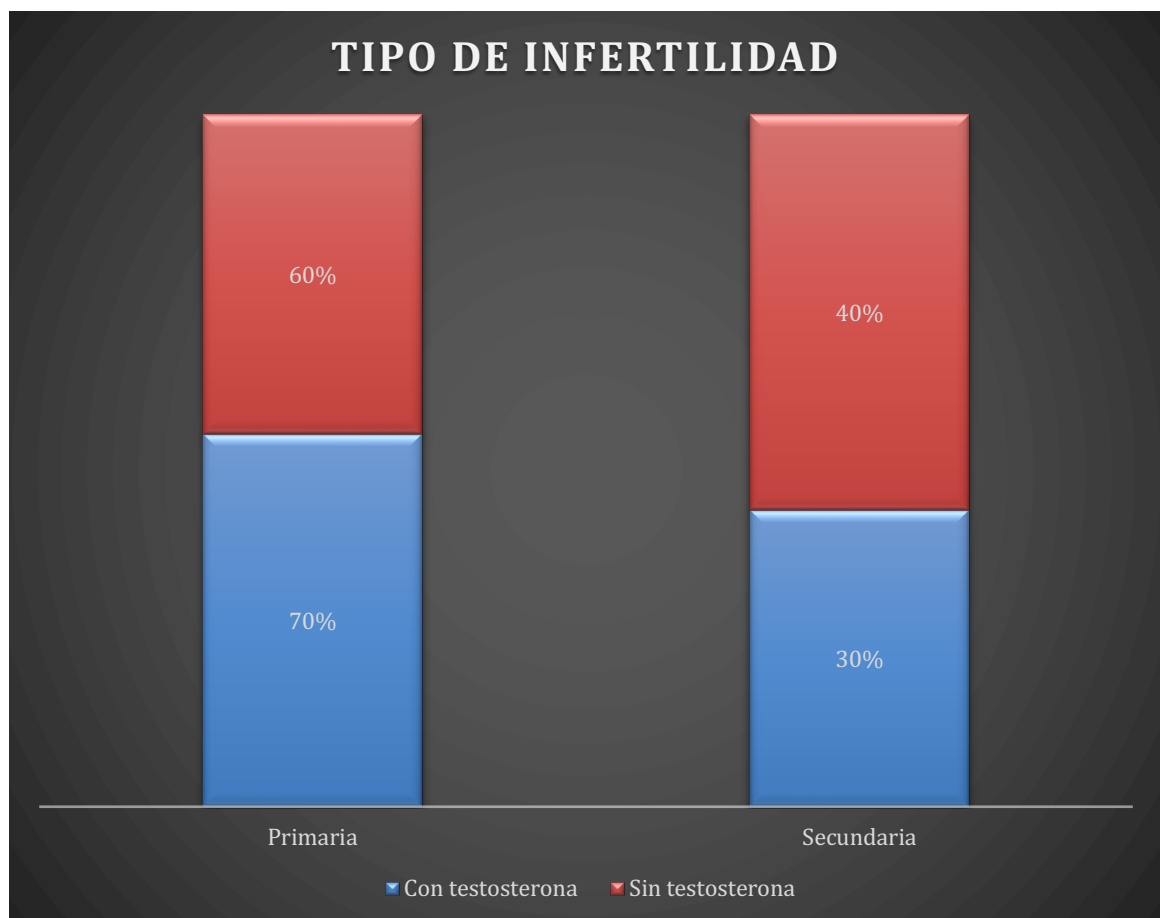
#### 14. Material suplementario

**Tabla 1. Características generales de las pacientes del estudio  
N= 20**

Características	Con testosterona n= 10 (%)	Sin testosterona n= 10 (%)
Edad promedio	40.2 ± 2.5	43.3 ± 2
<b>Constitución física</b>		
Peso normal	8 (80%)	9 (90%)
Sobrepeso	2 (20%)	1 (10%)

**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**

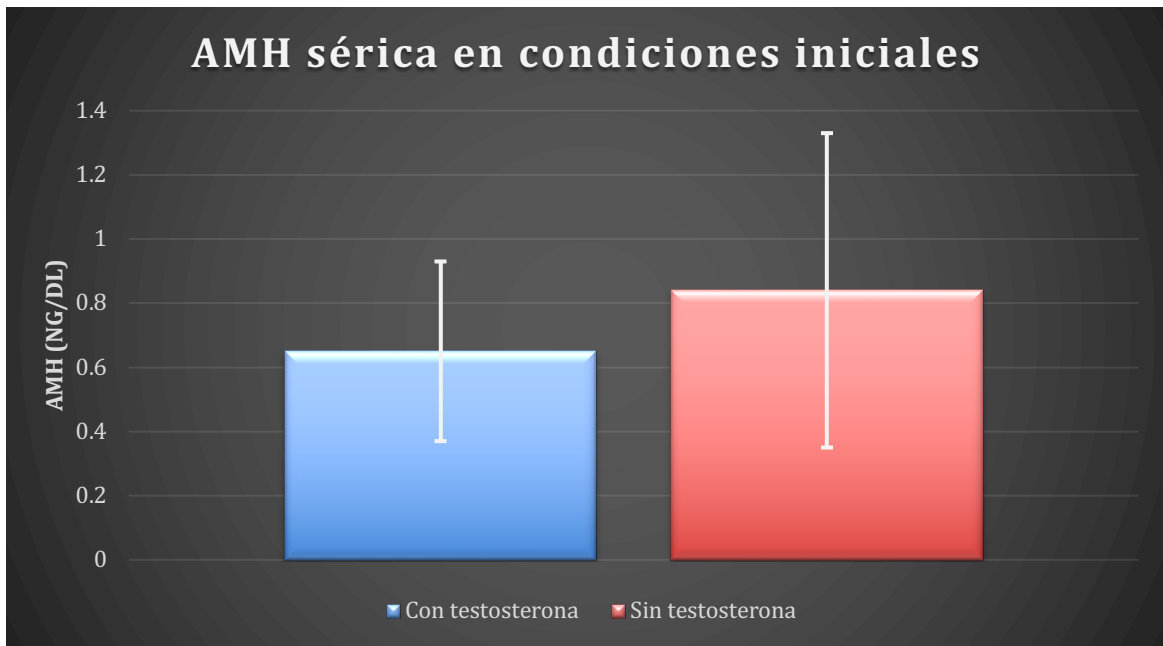
**Gráfica 1. Tipo de infertilidad de las pacientes del grupo de estudio.  
N= 20**



**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**

**Gráfica 2. Concentración sérica de AMH en condiciones iniciales.**

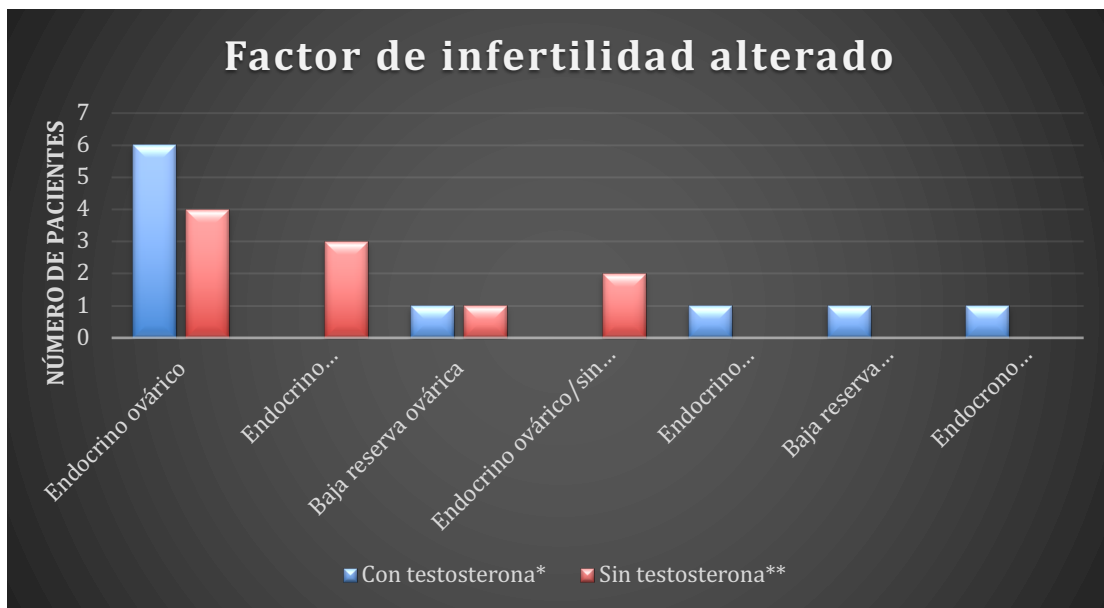
**N=20**



**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**

**Gráfica 3. Factor de infertilidad alterado.**

**N=20**



\*Porcentaje calculado con respecto al total de pacientes que recibieron testosterona.

\*\*Porcentaje calculado con respecto al total de pacientes que no recibieron testosterona

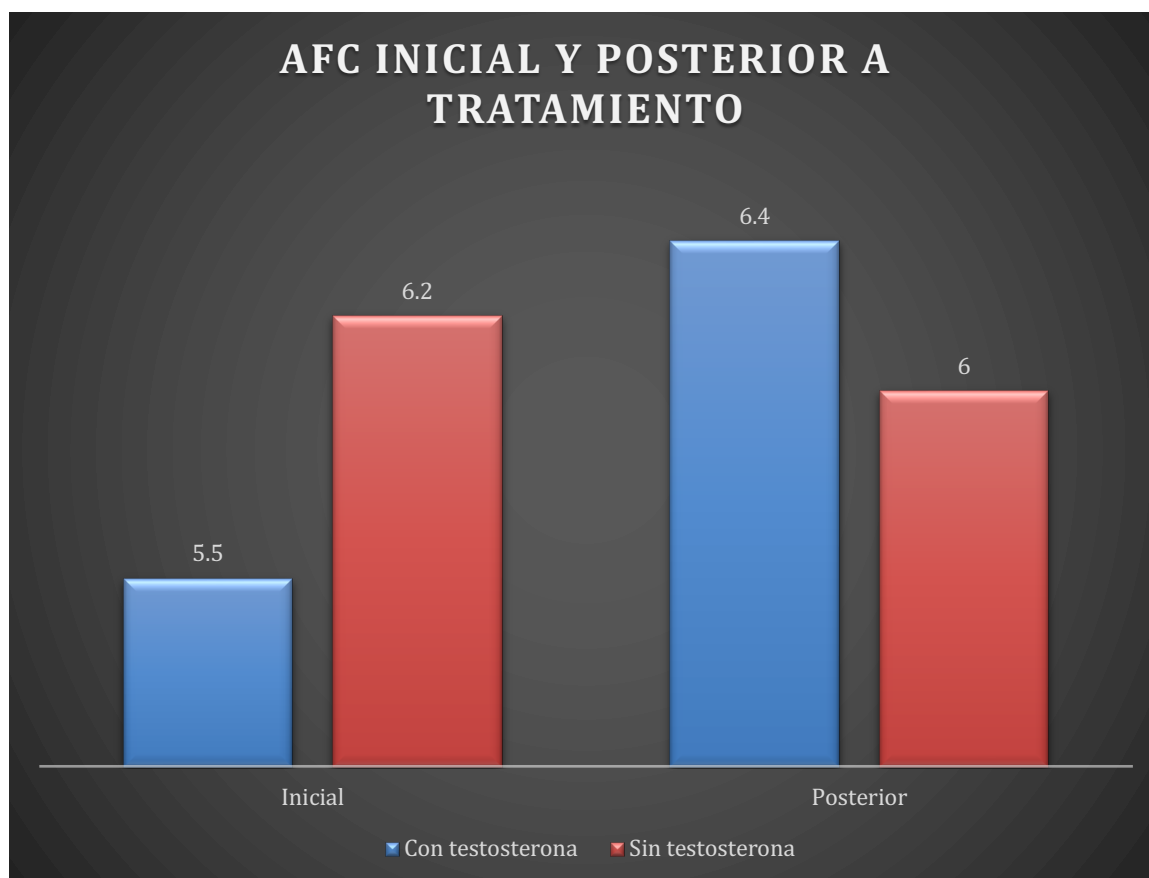
**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**

**Tabla 2. Condiciones iniciales de las pacientes del estudio con infertilidad  
N= 20**

Condiciones iniciales	Con testosterona n= 10 (%)	Sin testosterona n= 10 (%)
Hormona anti Mülleriana promedio ng/mL	0.65 ± 0.28	0.84 ± 0.49
<b>Factor infertilidad alterado</b>	<b>Con testosterona n= 10 (100%)</b>	<b>Sin testosterona n= 10 (100%)</b>
Endocrino ovárico	6 (60%)	4 (40%)
Endocrino ovárico/masculino	0 (0%)	3 (30%)
Baja reserva ovárica	1 (10%)	1 (10%)
Endocrino ovárico/sin pareja	0 (0%)	2 (20%)
Endocrinovárico/uterino	1 (10%)	0 (0%)
Baja reserva ovárica/factor masculino	1 (10%)	0 (0%)
Endocrinovárico/uterino/Tubárico	1 (10%)	0 (0%)

**Gráfica 4. Cuenta folicular antral de las pacientes del grupo con empleo de testosterona y sin testosterona.**

**N= 40**



**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**

**Gráfica 5. Número de ovocitos en metafase II tras la administración de testosterona y sin administración de medicamentos.**

**N=20**



**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**

**Tabla 3. Recuento de ovocitos en metafase II tras el tratamiento con testosterona y sin testosterona.**

**N=10**

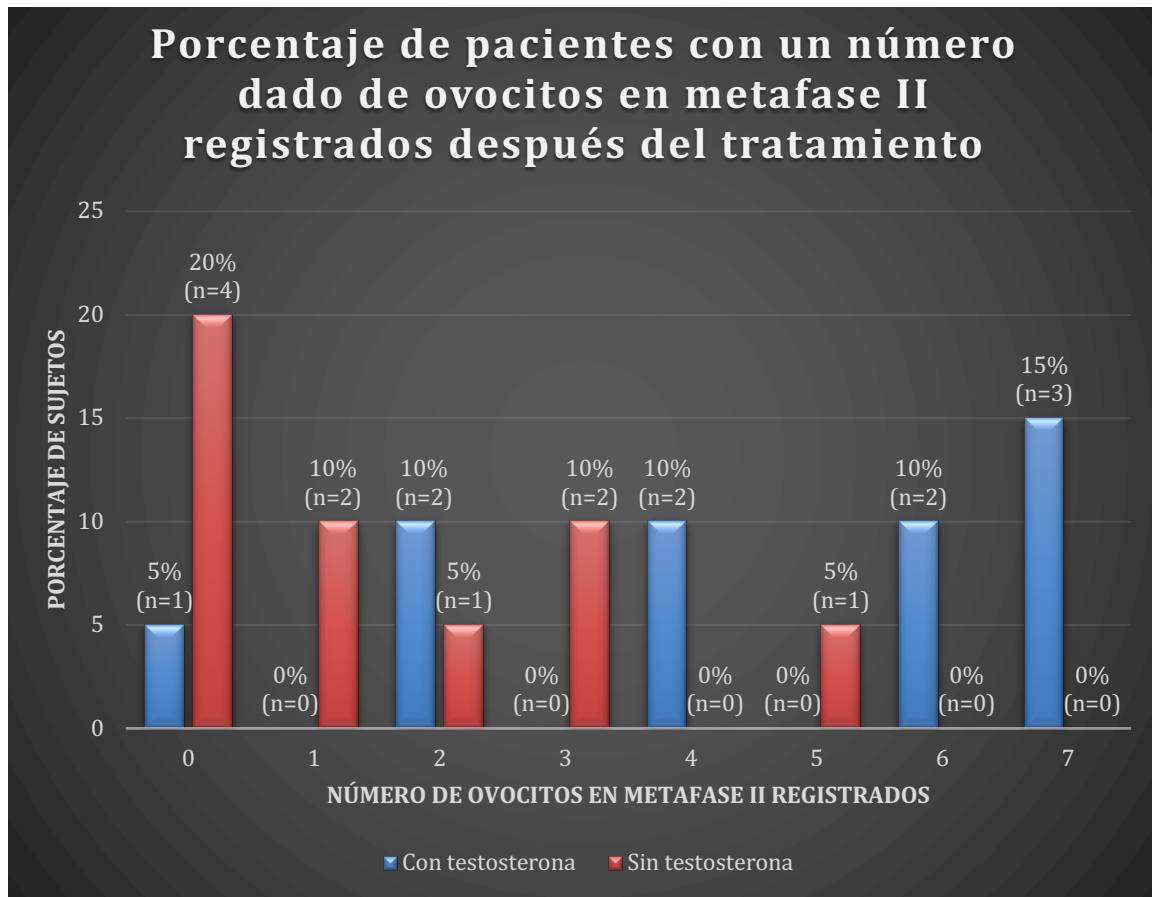
Ovocitos metafase II	Con testosterona n= 10 (100%)	Sin testosterona n= 10 (100%)
0	1 (10%)	4 (40%)
1	0 (0%)	2 (20%)
2	2 (20%)	1 (10%)
3	0 (0%)	2 (20%)
4	2 (20%)	0 (0%)
5	0 (0%)	1 (10%)
6	2 (20%)	0 (0%)
7	3 (30%)	0 (0%)

Datos utilizados para el cálculo de la chi cuadrada en que se demostró la efectividad, en el presente caso, de la intervención (aplicación de testosterona) para incrementar el recuento de ovocitos en metafase II en pacientes infertilidad con una  $p < 0.05$ .

**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**

**Gráfica 6. Porcentaje de pacientes con un número dado de ovocitos en metafase II registrados después del tratamiento con testosterona y sin testosterona.**

**N=20**



Porcentajes calculado con respecto al total de participantes (N=20)

**Fuente: Clínica Hisparep en Hospital Español**