



Terapias adyuvantes en pacientes con baja respuesta o baja reserva ovárica previas a un tratamiento de reproducción asistida

Adjuvant therapies in patients with low response or low ovarian reserve prior to assisted reproduction treatment.

Tamar Alkon Meadows, Carlos Hernández Nieto, Martha Luna Rojas

Resumen

OBJETIVO: Llevar a cabo una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible referente a las distintas terapias adyuvantes que comúnmente se indican antes de la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con pobre respuesta en un ciclo de reproducción asistida.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo fundamentado en la búsqueda electrónica en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Google Scholar con los MeSH y sus combinaciones de: "Controlled ovarian stimulation", "poor ovarian response", "low ovarian response", "diminished ovarian reserve", "POSEIDON", "Bologna criteria", "adjuvant treatments for ovarian stimulation", "growth hormone", "testosterone", "dehydroepiandrosterone", "coenzyme Q10", "autologous platelet rich plasma", "controlled ovarian hyperstimulation".

RESULTADOS: En la búsqueda se encontraron 450 publicaciones de las que se eliminaron 422 artículos debido a duplicidad y ajenos a los criterios de inclusión. Al final se seleccionaron 28 artículos para la revisión y se utilizaron otros 25 para enriquecer o complementar el análisis. Las estrategias de tratamiento previo a ciclos de hiperestimulación ovárica controlada: andrógenos, hormona de crecimiento, coenzima Q10 y plasma rico en plaquetas han reportado potencial para mejorar la respuesta ovárica en pacientes con baja reserva. Los resultados actuales son variados y carecen de consenso.

CONCLUSIONES: En pacientes con pobre respuesta ovárica su estimulación en ciclos de fertilización asistida es decisiva para mejorar los desenlaces reproductivos. Mediante la personalización de los protocolos de estimulación, la indicación de tratamientos adyuvantes y una vigilancia cuidadosa pueden superarse muchos de los desafíos asociados con este grupo de pacientes. La identificación de las mejores prácticas y estrategias emergentes permitirá avanzar en la atención médica de estos casos complejos y aumentar las tasas de éxito en los tratamientos de fertilización asistida.

PALABRAS CLAVE: Adyuvantes; coenzima Q10; hormona de crecimiento; testosterona; dehidroepiandrosterona; plasma rico en plaquetas; pobre respondedora, reproducción asistida, baja reserva ovárica, hiperestimulación ovárica controlada.

Abstract

OBJECTIVE: Conduct a comprehensive review of the available literature on various adjuvant therapies commonly prescribed prior to controlled ovarian hyperstimulation in patients with a poor response to a cycle of assisted reproduction.

Reproductive Medicine Associates
International Mexico.

Recibido: mayo 2025

Aceptado: septiembre 2025

Correspondencia

Tamar Alkon Meadows
tamaralkon@rmamexico.com

Este artículo debe citarse como:

Alkon-Meadows T, Hernández-Nieto C, Luna-Rojas M. Terapias adyuvantes en pacientes con baja respuesta o baja reserva ovárica previas a un tratamiento de reproducción asistida. Reproducción (México) 2025; 16: 1-18.

METHODS AND MATERIALS: This retrospective study is based on an electronic search of the PubMed, EMBASE, and Google Scholar databases using the following MeSH terms and combinations thereof: Controlled ovarian stimulation, poor ovarian response, low ovarian response, diminished ovarian reserve, POSEIDON, Bologna criteria, adjuvant treatments for ovarian stimulation, growth hormone, testosterone, dehydroepiandrosterone, coenzyme Q10, autologous platelet-rich plasma, and controlled ovarian hyperstimulation.

RESULTS: The search yielded 450 publications. Of these, 422 were excluded due to duplication or failure to meet the inclusion criteria. Ultimately, 28 articles were selected for review, and an additional 25 articles were used to enrich or complement the analysis. Treatment strategies prior to controlled ovarian hyperstimulation cycles, such as androgens, growth hormone, coenzyme Q10, and platelet-rich plasma, have been reported to improve ovarian response in patients with low ovarian reserve. Current results are varied and lack consensus.

CONCLUSIONS: For patients with a poor ovarian response, stimulation during assisted fertilisation cycles is crucial for improving reproductive outcomes. Personalising stimulation protocols, prescribing adjuvant treatments and carefully monitoring patients can help to overcome many of the challenges associated with this group. Identifying best practices and emerging strategies will improve the standard of care for these complex cases and boost the success rate of assisted fertilisation treatments.

KEYWORDS: Adjuvants; Coenzyme Q10; Growth hormone; Testosterone; Dehydroepiandrosterone; Platelet-rich plasma; Poor responder; Assisted reproduction; Low ovarian reserve; Controlled ovarian hyperstimulation.

ANTECEDENTES

La atención médica de pacientes “pobres respondedoras” a los tratamientos de reproducción asistida es uno de los desafíos más complejos.¹ Estas pacientes, que se distinguen por una respuesta ovárica subóptima a la estimulación, suelen tener un pronóstico reproductivo limitado debido a la baja cantidad y calidad de ovocitos recuperados.

Las terapias adyuvantes para este grupo de pacientes han demostrado ciertas ventajas en virtud de que buscan hacer más eficientes la respuesta ovárica, la cantidad y la calidad de los óvulos obtenidos durante la estimulación.^{2,3,4} A

pesar de sus ventajas, estos tratamientos siguen siendo motivo de discusión porque no se dispone de un consenso que evidencie su eficacia y los riesgos potenciales asociados. Hay estudios que muestran sus ventajas, en términos de aumento en la cantidad de óvulos recuperados y tasas de embarazo.⁴⁻⁷ Sucede que esos estudios son limitados y no siempre reproducibles, lo que genera incertidumbre para su aplicación generalizada a pacientes con baja respuesta. Si bien los tratamientos adyuvantes pueden ser benéficos en ciertos subgrupos de pacientes, su efectividad varía considerablemente dependiendo de las condiciones de cada una, lo que hace que los protocolos convencionales no sean igualmente efectivos para todas. Esta disparidad ha gene-



rado una discusión referente a la necesidad de enfoques más individualizados, basados en la respuesta específica de cada paciente a la estimulación ovárica.^{8,9}

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión sistemática fue: comparar la efectividad de distintos tratamientos adyuvantes (andrógenos, hormona de crecimiento (GH), coenzima Q10 (COQ10) y plasma rico en plaquetas (PRP)) en pacientes con pobre respuesta o con baja reserva ovárica durante el protocolo de reproducción asistida con la finalidad de identificar las mejores prácticas y las tendencias emergentes para este grupo de pacientes. Esto podría ser fundamental para mejorar de manera importante los desenlaces en la reproducción asistida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo fundamentado en una búsqueda electrónica en las bases de datos de: PubMed, EMBASE y Google Scholar de artículos publicados entre 1997 y diciembre del 2024 que incluyeran los términos MeSH y las combinaciones de: "controlled ovarian stimulation", "poor ovarian response", "low ovarian response", "diminished ovarian reserve", "POSEIDON", "Bologna criteria", "adjuvant treatments for ovarian stimulation", "growth hormone", "testosterone", "dehydroepiandrosterone", "coenzyme Q10", "autologous platelet rich plasma", "controlled ovarian hyperstimulation". La búsqueda se limitó a ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, y estudios de cohorte publicados en inglés.

Los estudios se seleccionaron mediante un proceso de dos etapas llevado a cabo por dos investigadores. En la primera etapa se evaluó la elegibilidad de los estudios en función de los títulos y resúmenes. En la segunda etapa se revisaron los artículos completos y se decidió su inclusión o exclusión para el análisis del diseño del estudio, año de publicación, cantidad

de pacientes, estrategia o tipo de tratamiento indicado y la respuesta a éste. Para reportar los métodos, resultados y discusión se recurrió a la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*)¹⁰ y para obtener una impresión de la calidad de los estudios incluidos se acudió a la declaración STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).¹¹

RESULTADOS

En la búsqueda se encontraron 450 publicaciones de las que se eliminaron 422 artículos debido a duplicidad y ajenos a los criterios de inclusión. Al final se seleccionaron 28 artículos para la revisión y se utilizaron otros 25 para enriquecer o complementar el análisis. Enseguida se resumen algunas de las estrategias comúnmente utilizadas en el tratamiento previo a los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada.

Andrógenos

Los receptores de andrógenos se expresan en las células de la teca, la granulosa y en los ovocitos.^{8,12,13} La expresión de receptores de andrógenos en las células foliculares es fundamental para una foliculogénesis y ovulación normal.^{8,12,13} En este contexto, diversos andrógenos, principalmente la testosterona y la dehidroepiandrosterona, se han probado clínicamente como tratamiento complementario antes y durante la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con baja respuesta ovárica. El éxito de estas intervenciones ha sido limitado y con resultados ambiguos.^{12,13} Si bien los andrógenos pueden potenciar las etapas iniciales de la foliculogénesis, en concentraciones suprafisiológicas pueden ser perjudiciales para las etapas posteriores del desarrollo folicular. Esto puede provocar un arresto folicular en tamaños de 2 a 8 mm, lo que inhibe la formación de un folículo maduro, como sucede en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.^{13,14}

Dehidroepiandrosterona

La dehidroepiandrosterona es un esteroide secretado en la zona reticular de las glándulas suprarrenales y las células de la teca ovárica; desempeña una función decisiva en la síntesis de testosterona y estradiol.⁴ Todo indica que la dehidroepiandrosterona mejora el reclutamiento de folículos primordiales, aumenta la cantidad de pequeños folículos preantrales y antrales y mejora el rendimiento de los ovocitos: calidad y maduración meiótica.^{4,5}

En el **Cuadro 1** se muestran algunos estudios que han aplicado esta estrategia de terapia adyuvante en pacientes con baja reserva ovárica y pobre respuesta.

Se incluyeron 7 artículos de los que 6 indicaron una dosis diaria de 75 mg de dehidroepiandrosterona (en dosis única o 25 mg tres veces al día) y en otro se administraron 90 mg al día de dehidroepiandrosterona. En todos los estudios, la dehidroepiandrosterona se administró antes de la hiperestimulación ovárica controlada, y 6 de ellos mencionaron haberlo indicado durante 12 semanas antes. Con respecto a los desenlaces, Kara y su grupo¹⁵ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado con 104 pacientes y encontraron leves aumentos en la cantidad de ovocitos y en la tasa de fertilización, aunque sin diferencias significativas en la tasa de embarazo. Xu y colaboradores,¹⁶ en un estudio retrospectivo con 386 pacientes, no observaron diferencias en la cantidad de ovocitos ni en las tasas de

Cuadro 1. Indicación de dehidroepiandrosterona en pacientes pobres respondedoras o con baja reserva ovárica (continúa en la siguiente página)

Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Dosis administrada	Resultados
Kara et al. 2014 ¹⁵	Ensayo clínico aleatorizado	104 casos 104 controles	DHEA 75 mg diarios durante 12 semanas previas a la hiperestimulación ovárica controlada	La cantidad de ovocitos recuperados y la tasa de fertilización fueron ligeramente más altas en el grupo de estudio, pero la tasa de embarazo fue más alta en el grupo control. Las diferencias no fueron significativas.
Xu et al. 2014 ¹⁶	Estudio de cohorte retrospectivo	386 pacientes con baja respuesta ovárica acorde con los criterios de Bologna. 189 pacientes recibieron el tratamiento y 197 no lo recibieron	75 mg de DHEA diarios (25 mg tres veces al día) antes del ciclo de FIV	Los grupos de estudio y control no mostraron diferencias estadísticamente significativas en términos de cantidad media de ovocitos recuperados, ovocitos maduros, tasa de fertilización, tasa de segmentación o disponibilidad de embriones. Sin embargo, el grupo de DHEA demostró tasas de implantación significativamente más altas (18.7% versus 10.1%; $p < 0.01$) y tasas de embarazo en curso (26.7% versus 15.8%; $p < 0.05$) en comparación con el grupo de control.
Yeung et al. 2014 ¹⁷	Estudio piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	16 casos 16 controles	25 mg de DHEA tres veces al día o placebo comenzando al menos 12 semanas antes del ciclo de FIV	La suplementación con DHEA resultó en concentraciones significativamente más altas de DHEA-S sérica, índice de andrógenos libres y concentraciones de DHEA-S folicular. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de respuesta ovárica (AFC, AMH o FSH), respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas a dosis estándar ni en los resultados de la FIV entre los dos grupos.

**Cuadro 1.** Indicación de dehidroepiandrosterona en pacientes pobres respondedoras o con baja reserva ovárica

Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Dosis administrada	Resultados
Vlahos et al. 2014 ¹⁸	Estudio de cohorte prospectivo	48 casos 113 controles tratamiento	DHEA 25 mg tres veces al día comenzando al menos 12 semanas antes del ciclo de FIV	La suplementación con dehidroepiandrosterona durante al menos 12 semanas resultó en un aumento modesto, pero estadísticamente significativo en las concentraciones de hormona antimülleriana y una disminución en las concentraciones basales de FSH ($p < 0.001$ y $p < 0.007$, respectivamente). La administración de DHEA no tuvo efecto en ninguno de los parámetros de estimulación ni hubo diferencias en las tasas de embarazo clínico y nacimientos vivos entre los dos grupos. La suplementación con DHEA afecta significativamente a las pacientes con pronóstico desfavorable que reciben estimulación ovárica para FIV.
Kotb et al. 2016 ¹⁹	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes con baja respuesta ovárica acorde con los criterios de Bologna. 145 pacientes recibieron el tratamiento y 145 no	DHEA 25 mg tres veces al día comenzando al menos 12 semanas antes del ciclo de FIV	El grupo de DHEA tuvo una tasa de embarazo clínico significativamente más alta (32.8% versus 15.7%, $p = 0.029$), tasa de embarazo en curso (28.5% versus 12.8%), cantidad de ovocitos recuperados (6.9 ± 3 versus 5.8 ± 3.1 , $p = 0.03$), tasa de fertilización (62.3 ± 27.4 versus 52.2 ± 29.8 , $p = 0.039$), dosis de gonadotropinas significativamente menores (3383 ± 717.5 IU versus 3653.5 ± 856 IU, $p = 0.045$) y menos días de hiperestimulación ovárica controlada (11.6 ± 1.8 versus 12.6 ± 1.06 , $p = 0.001$).
Narkwicheant et al. 2017 ²⁰	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	60 casos 60 controles	DHEA 75 mg/día o placebo durante al menos 12 semanas antes de comenzar la estimulación ovárica	La cantidad (mediana) de ovocitos recuperados (4, 0-18 versus 4, 0-15, respectivamente; $P = 0.54$) y las tasas de nacimientos vivos (7/27, 26% versus 8/25, 32%, respectivamente; RR (IC95%): 0.74 (0.22-2.48)) y la expresión de ARNm de biomarcadores del desarrollo en células de la granulosa y cúmulo fueron similares entre los grupos.
Chern et al. 2018 ²¹	Estudio de cohorte retrospectivo	Se identificaron 151 pacientes con respuesta ovárica pobre acorde con los criterios de Bologna. 67 recibieron tratamiento y 84 no	90 mg de DHEA diarios durante un promedio de 3 meses antes de los ciclos de FIV	El grupo de estudio demostró una cantidad significativamente mayor de ovocitos recuperados, ovocitos en metafase II, ovocitos fertilizados, embriones en el día 3 y embriones de alta calidad en el día 3, así como una mayor tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo en curso y tasa de nacimientos vivos en comparación con el grupo control. El análisis multivariado reveló que la suplementación con DHEA se asoció positivamente con la tasa de embarazo clínico (OR = 4.93, IC95%; 1.68-14.43, $p = 0.004$). Además, en el grupo de estudio, el análisis multivariado mostró que las concentraciones séricas de dehidroepiandrosterona-sulfato fueron menores de 180 $\mu\text{g/dL}$ se asociaron significativamente con una tasa de ovocitos recuperados mayor de 3 (OR = 5.92, IC95%; 1.48-23.26, $p = 0.012$).

fertilización, pero sí una mejora significativa en las tasas de implantación y embarazo en curso en el grupo de dehidroepiandrosterona. En un estudio piloto de Yeung y coautores,¹⁷ con 32 pacientes, no se observaron diferencias significativas en los marcadores de respuesta ovárica ni en los desenlaces de la fertilización in vitro. Vlahos y su equipo¹⁸ emprendieron un estudio prospectivo con 48 casos y 113 controles que reportó un aumento en las concentraciones de hormona antimülleriana y una disminución en las de hormona folículo estimulante con la suplementación de dehidroepiandrosterona, sin encontrar diferencias en las tasas de embarazo. Kotb y colaboradores,¹⁹ en un ensayo clínico aleatorizado con 290 pacientes, encontraron mejoras en la tasa de embarazo clínico, fertilización y reducción en la dosis de gonadotropinas en el grupo tratado con dehidroepiandrosterona. Narkwicheant y su grupo²⁰ no observaron diferencias relevantes en la cantidad de ovocitos ni en las tasas de nacidos vivos en un ensayo controlado con placebo que incluyó 60 casos y 60 controles. Chern y coautores,²¹ en un estudio retrospectivo con 151 pacientes, reportaron mejores resultados en la cantidad de ovocitos, tasas de fertilización y calidad embrionaria, junto con una mayor tasa de embarazo clínico y nacidos vivos en el grupo de dehidroepiandrosterona.

Un metanálisis reciente, que incluyó 28 ensayos clínicos aleatorizados con 1533 pacientes en los grupos de intervención y 1469 en los de control, reportó que la administración de dehidroepiandrosterona quizá no produzca una diferencia significativa en las tasas de nacidos vivos (OR 1.30; IC95%: 0.95-1.76; $I^2 = 16\%$, 9 ensayos clínicos aleatorizados, $n = 1433$, evidencia de certeza moderada), ni en las tasas de embarazo clínico (OR 1.18; IC95%: 0.93 a 1.49; $I^2 = 0\%$, 13 ensayos clínicos aleatorizados, $n = 1886$, evidencia de certeza moderada).²²

La indicación de dehidroepiandrosterona a pacientes con baja reserva ovárica y pobre

respuesta sigue siendo un tema de discusión porque, aunque algunos estudios sugieren ventajas en la mejora de la calidad de los ovocitos, los resultados no son concluyentes en términos de tasas de embarazo clínico y nacidos vivos. La evidencia disponible muestra resultados variables, lo que resalta la necesidad de una evaluación individualizada en cada caso. Debido a la heterogeneidad de los estudios se recomienda que la indicación de dehidroepiandrosterona se considere cuidadosamente para cada paciente, tomando en cuenta sus características específicas y el contexto clínico.

Testosterona

La testosterona, como tratamiento previo en ciclos de reproducción asistida, favorece la respuesta ovárica al aumentar la cantidad de receptores de estrógeno en los ovarios, lo que incrementa la sensibilidad a los estímulos hormonales. Además, promueve el crecimiento de más folículos, lo que aumenta la cantidad de óvulos disponibles, y mejora la maduración de los óvulos al influir en la conversión de andrógenos en estrógenos.²³ Debido a estos efectos, se han efectuado múltiples estudios para analizar su repercusión en la suplementación con testosterona previa a una hiperestimulación ovárica controlada; los resultados han dado motivo a la controversia.

En el **Cuadro 2** se enlistan algunos estudios que han recurrido a este tratamiento como adyuvante. En los estudios revisados con indicación de testosterona para mejorar la respuesta ovárica en pacientes con baja reserva, los resultados, la dosis indicada y el periodo de administración son inconsistentes. En el ensayo de Bosdou y su equipo²⁴ y Subira y colaboradores²⁵ no se observaron mejoras en la cantidad de óvulos, en las tasas de fertilización o embarazo. Sin embargo, Mskhalaya y su grupo²⁶ encontraron un aumento no significativo en la cantidad de óvulos recuperados y una mejora relevante en la tasa de embarazo clínico en el grupo tratado con un-



Cuadro 2. Uso de testosterona en mujeres catalogadas como pobres respondedoras y/o baja reserva ovárica (continúa en la siguiente página)

Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Dosis administrada	Resultados
Bosdou et al. 2016 ²⁴	Ensayo clínico aleatorizado	26 casos 24 controles	Testosterona gel 10 mg durante 21 días antes de la estimulación ovárica	La cantidad de ovocitos recuperados no fue diferente entre los grupos con y sin pretratamiento (IC95%: 3.5-3.0; diferencia entre medianas: 0.0, IC 95%: +1.0 a -1.0). De manera similar, no se observaron diferencias en las tasas de fertilización [66.7% (32.5) versus 66.7% (42.9), respectivamente, $p = 0.97$] y en las tasas de nacimientos vivos por paciente aleatorizado (7.7% frente a 8.3%, respectivamente, diferencia de tasas: -0.6%, IC95%: -19.0 a +16.9).
Mskhalaya et al. ²⁵ 2016	Ensayo clínico aleatorizado	División aleatoria en dos grupos: tratamiento con undecanoato de testosterona (n=77) y grupo control (n=51)	Administración de undecanoato de testosterona vía oral, 40 mg diarios, durante al menos 40 días (mediana: 51 días) antes de la estimulación ovárica controlada	Hubo un aumento en la cantidad de óvulos recuperados: 2 [1; 3] frente a 1 [1; 2] en el grupo TU, aunque no fue significativo ($p = 0.15$). La tasa de embarazo clínico (por ciclo) fue significativamente más alta en el grupo TU (24.7%) que en el grupo control (7.8%), $p = 0.018$. La tasa de nacimientos vivos fue más alta en el grupo TU que en el grupo control (18% frente a 5.9%, respectivamente), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.06$).
Hoang et al. 2021 ²⁶	Ensayo clínico aleatorizado	Asignación aleatoria a tres grupos: grupo 1 testosterona por 4 semanas [n = 42]); grupo 2 (testosterona por 6 semanas [n = 38]); y grupo 3 (control, sin intervención [n = 42])	Testosterona transdérmica al 1% en una dosis de 12.5 mg/día por 4 o 6 semanas antes de la estimulación ovárica	No se observaron diferencias significativas en la cantidad de óvulos recuperados entre los grupos (5.5 ± 2.4 frente a 5.4 ± 2.8 y 5.6 ± 3.4 en el grupo control y los grupos de 4 semanas y 6 semanas, con $p = 0.9$ y $p = 0.88$, respectivamente). Resultados similares se obtuvieron en la cantidad de óvulos maduros (4.5 ± 1.9 frente a 4.3 ± 2.2 y 4.4 ± 2.9 , con $p = 0.6$ y $p = 0.78$, respectivamente), el número de embriones de buena calidad (3.8 ± 2.1 frente a 3.6 ± 2.2 y 3.4 ± 1.9 , con $p = 0.8$ y $p = 0.39$, respectivamente), y el número de embriones transferidos (2.3 ± 1.0 frente a 2.2 ± 1.0 y 2.1 ± 0.9 , con $p = 0.39$ y $p = 0.25$, respectivamente).
Subira et al. 2021 ²⁷	Ensayo clínico aleatorizado	División en tres grupos: grupo 1 testosterona prolongada [n = 17]); grupo 2 (testosterona de corta duración [n = 16]); y grupo 3 (control, sin intervención [n = 42])	Grupo de duración prolongada: 12.5 mg/día de testosterona gel por 56 días antes de la estimulación ovárica Grupo de duración corta: 12.5 mg/día testosterona gel por 56 días antes de la estimulación ovárica	La cantidad de óvulos maduros recuperados no difirió entre los tres grupos (2.16, 2.71 y 2.91, $p = 0.719$, grupos 1, 2 y 3, respectivamente). La indicación de testosterona, incluso cuando se aplica durante un período prolongado, no mejora la cantidad de óvulos maduros en mujeres con baja respuesta ovárica.

Cuadro 2. Uso de testosterona en mujeres catalogadas como pobres respondedoras y/o baja reserva ovárica

Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Dosis administrada	Resultados
Polyzos et al. 2023 ²⁸	T-TRANSPORT ensayo multicéntrico, multinacional, de fase III, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, cuyo objetivo fue detectar diferencias en las tasas de embarazo clínico entre el gel transdérmico de testosterona o placebo en el tratamiento de mujeres con baja respuesta ovárica.	145 casos y 145 controles	5.5 mg de testosterona transdérmica o durante aproximadamente 60 días antes de la estimulación ovárica	Los resultados de la estimulación ovárica no mostraron diferencias entre los grupos, con una cantidad de ovocitos recuperados (media ± DE) de 3.42 ± 2.25 en el Grupo A frente a 3.69 ± 2.72 en el Grupo B, cantidad de ovocitos MII de 2.75 ± 2.06 en el Grupo A frente a 2.83 ± 1.91 en el Grupo B, y número de embriones de 1.46 ± 1.22 en el Grupo A frente a 1.90 ± 1.92 en el Grupo B, respectivamente. Las tasas de embarazo clínico fueron comparables entre los grupos, Grupo A: 17.42% frente a Grupo B: 16.30%, RR (IC95%: 1.07 (0.64-1.79)). El análisis de los resultados por grupo de edad tampoco mostró diferencias significativas entre los grupos en mujeres menores de 36 años (Grupo A: 24% frente a Grupo B: 17.9%), de 36 a 39 años (A: 21.4% frente a B: 20%) y de 40 años o más (A: 10% frente a B: 12.3%).

decanoato de testosterona. Por su parte, Hoang y coautores²⁷ y Polyzos y otros²⁸ no encontraron diferencias significativas en los resultados de estimulación ovárica entre los grupos tratados con testosterona transdérmica y los controles.

La evidencia de gran parte de los ensayos clínicos respecto del efecto de la testosterona en pacientes con baja reserva ovárica es limitada. Estos hallazgos sugieren que si bien algunos estudios indican una posible ventaja en la tasa de embarazo, la testosterona no parece mejorar de manera consistente los resultados de la estimulación ovárica porque las dosis altas o la administración breve de testosterona no reflejan el papel fisiológico de los andrógenos ni la existencia de sus receptores durante la foliculogénesis. En conclusión, la indicación de testosterona en estos casos debe evaluarse con cautela y considerarla de manera individualizada porque las ventajas aún no están claramente establecidas.

Hormona de crecimiento

La adición de hormona de crecimiento a las gonadotropinas en la hiperestimulación ovárica

controlada puede aumentar la regulación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I) intra-ovárica.²⁹ Está demostrado que este factor de crecimiento (IGF-1) tiene un efecto sinérgico con la hormona foliculoestimulante en la diferenciación de las células de la granulosa mediante la estimulación de la actividad de la aromataasa, la inducción de los receptores de la hormona luteinizante y la síntesis de progestinas y proteoglicanos.²⁹

En 1997 Orvieto y colaboradores⁷ propusieron que la administración de hormona de crecimiento podría ser benéfica en pacientes con baja reserva ovárica con un ciclo de hiperestimulación ovárica controlada. El protocolo se iniciaba el día de la administración de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH-a), con inyecciones en días alternos durante dos semanas previas al inicio de la hiperestimulación ovárica controlada con menotropinas, con la intención de facilitar la propagación de los folículos primordiales y preantrales hacia las etapas dependientes de gonadotropinas.⁷

Existen múltiples estudios con variaciones en el inicio, la dosis y los protocolos de indicación de



la hormona de crecimiento. En el **Cuadro 3** se resumen algunos estudios en los que se indicó la hormona de crecimiento como tratamiento adyuvante.

En el ensayo de Kftekhar y su grupo³⁰ se administraron 4 UI de hormona de crecimiento a partir del día 21 del ciclo previo hasta el día de la inyección de hormona gonadotropina coriónica (hCG). Ese tratamiento resultó en una cantidad significativamente mayor de ovocitos y embriones recuperados, pero no hubo diferencias en las tasas de embarazo. En contraste, Dunne y

su equipo³¹ administraron 3.33 mg diarios de gonadotropina por inyección subcutánea durante 14 días antes de iniciar la hiperestimulación ovárica controlada y no encontraron diferencias significativas en la cantidad de ovocitos maduros o tasas de embarazo. Por su parte, Dakhly y coautores³² administraron una dosis de 2.5 mg de hormona de crecimiento a partir del día 21 del ciclo previo hasta la administración de la hCG. Este régimen mostró mejoras en la cantidad de ovocitos recolectados, ovocitos maduros (MII), fertilización y cantidad de embriones transferidos, aunque no hubo diferencias significativas

Cuadro 3. Uso de hormona de crecimiento en mujeres catalogadas como pobres respondedoras y/o baja reserva ovárica (continúa en la siguiente página)

Autor	Tipo de estudio	Número de pacientes	Dosis administrada	Resultados
Kftekhar et al. 2013 ³⁰	Ensayo clínico aleatorizado	40 casos/42 controles	4 UI de hormona de crecimiento (GH) desde el día 21 del ciclo previo hasta el día de la inyección de hormona gonadotropina coriónica (hCG)	El número de ovocitos recuperados fue significativamente mayor en el grupo GH en comparación con el grupo control, 6.10 ± 2.90 versus 4.80 ± 2.40 ($p = 0.035$), y el número de embriones obtenidos también fue significativamente mayor en el grupo GH que en el grupo control, 3.7 ± 2.89 versus 2.7 ± 1.29 ($p = 0.018$). No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la tasa de implantación, ni a las tasas de embarazo químico y clínico.
Dunne et al. 2015 ³¹	Estudio retrospectivo de casos y controles emparejados	14 casos/28 controles	3.33 mg diarios por inyección subcutánea de GH durante 14 días, antes de iniciar la estimulación ovárica controlada	No hubo diferencias entre los grupos en la tasa de embarazo clínico (GH = 29%, C = 32%, $P = 0.99$), número de ovocitos maduros recuperados (GH = 2.5, C = 5.0, $P = 0.13$), tasa de cancelación de ciclos (GH = 21%, C = 14%, $P = 0.88$), duración de la estimulación ovárica controlada (COH) (GH = 10.1, C = 10.1, $P = 0.93$), ni en el nivel promedio de estradiol pico (GH = 4174 pmol/L, C = 5105 pmol/L, $P = 0.44$).
Dakhly et al. 2018 ³²	Ensayo clínico aleatorizado y abierto	Las pacientes del Grupo A (n=107) recibieron un tratamiento adyuvante con hormona de crecimiento, consistente en una dosis de 2.5 mg de GH desde el día 21 del ciclo anterior junto con GnRH α , hasta el día de la administración de HCG; Grupo B control (n=103)	2.5 mg de GH desde el día 21 del ciclo anterior a la hiperestimulación ovárica controlada	La suplementación con GH mejoró el número de ovocitos recolectados (5.4 ± 1.7 versus 4.3 ± 2.1), ovocitos MII (4.1 ± 2.1 versus 2.1 ± 1.4), ovocitos fertilizados (4.0 ± 2.2 versus 2.0 ± 1.2), embriones transferidos (2.4 ± 0.9 versus 1.6 ± 1.1) y criopreservados (0.5 ± 0.7 versus 0.2 ± 0.5). No se observó diferencia significativa en la tasa de nacimientos vivos, ya sea en transferencias frescas (17.5% versus 14.1%) o acumuladas (18.3% versus 14.7%).

Cuadro 3. Uso de hormona de crecimiento en mujeres catalogadas como pobres respondedoras y/o baja reserva ovárica

Autor	Tipo de estudio	Número de pacientes	Dosis dministrada	Resultados
Safdarian et al. 2019 ³³	Ensayo clínico aleatorizado	Tres grupos: A. antagonista de GnRH y hormona de crecimiento (GH) desde el octavo día del ciclo de estimulación ovárica- durante aproximadamente 5 días (n = 34); B. antagonista de GnRH y GH desde el tercer día del ciclo previo- durante aproximadamente 20 días (n = 32); y (C) antagonista de GnRH y un placebo desde el octavo día del ciclo de estimulación ovarica- durante aproximadamente 5 días (n = 26).	0.1mg/día mediante inyección subcutánea versus placebo -solución salina, 0.1mg/día	Se observó un número significativamente menor de ovocitos recolectados, ovocitos MII, ovocitos fertilizados, embriones transferidos y tasa de embarazo clínico en el grupo placebo en comparación con los dos grupos experimentales que recibieron hormona de crecimiento.
Norman et al. 2019 ³⁴	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, multicéntrico	65 casos/65 controles	12 IU /día mediante inyección subcutánea versus placebo- 0.3% metacresol en agua	Las tasas de nacimientos vivos después de un ciclo de FIV fueron de 9/62 (14.5%) para el grupo de hormona de crecimiento y 7/51 (13.7%) para el grupo placebo (diferencia de riesgo 0.8%, intervalo de confianza [IC] del 95% -12.1 a 13.7%; razón de probabilidades [OR] 1.07, IC del 95% 0.37-3.10). Hubo una mayor probabilidad de recuperación de oocitos con hormona de crecimiento (OR 5.67, IC del 95% 1.54-20.80), pero no hubo mayor probabilidad de transferencia de embriones (OR 1.42, IC del 95% 0.50-4.00). Los pesos al nacer fueron comparables.
Cai et al.2019 ³⁵	Emparejamiento de casos y controles	338 casos/338 controles. Las pacientes se dividieron adicionalmente en el grupo 3 de POSEIDON (PG3, edad <35 años) y el grupo 4 de POSEIDON (PG4, edad ≥35 años), según los criterios de POSEIDON.	2 UI de GH por vía subcutánea durante los días 2-3 del ciclo menstrual previo y hasta el día de la aspiración de óvulos	El uso adyuvante de GH mostró un efecto beneficioso sobre la respuesta ovárica y la tasa de nacimientos vivos en pacientes con reserva ovárica baja. Una estratificación adicional reveló que en el grupo PG4, hubo un aumento significativamente en el número de embriones de buena calidad en el grupo con GH+ en comparación con el grupo sin GH (1.58 ± 1.71 frente a 1.25 ± 1.55, P = 0.032), acompañado de una tasa de aborto espontáneo reducida y una mejora considerable en la tasa de nacimientos vivos (29.89 frente a 17.65%, P = 0.028). El uso adyuvante de GH no logró promover la tasa de nacimientos vivos en PG3.



en la tasa de nacimientos vivos. En el estudio de Safdarian y colaboradores³³ se administraron 0.1 mg al día de hormona de crecimiento por inyección subcutánea, con una duración variable según el grupo (5 días en un grupo y 20 días en otro). Los resultados mostraron mejoras en comparación con el grupo placebo, específicamente en la cantidad de ovocitos y en la tasa de embarazo clínico.

Norman y su grupo³⁴ aplicaron 12 IU al día de hormona de crecimiento durante el ciclo de hiperestimulación ovárica controlada, pero no observaron diferencias significativas en las tasas de nacidos vivos. Sin embargo, encontraron una mayor probabilidad de recuperación de óvulos en el grupo tratado con hormona de crecimiento. En el estudio de Cai y coautores³⁵ se administraron 2 UI de hormona de crecimiento por vía subcutánea a partir del día 2 a 3 del ciclo menstrual hasta el día de la aspiración de óvulos, con un efecto positivo en la respuesta ovárica y la tasa de nacidos vivos, sobre todo en pacientes mayores de 35 años.

Los regímenes de dosis y duración más prolongada, como los que aplicaron Dakhly y colaboradores³² y Cai y su grupo³⁵ parecen ser más efectivos en la mejora de la calidad ovárica y los desenlaces finales, aunque la respuesta sigue siendo variable, lo que sugiere la necesidad de tratamientos individualizados. Por desgracia, la alta heterogeneidad entre los estudios, inconsistencias en las definiciones de pobre respondedora, agregadas a un análisis de subgrupos con potencia insuficiente, impidió la identificación de un protocolo estándar y efectivo de suplementación con hormona de crecimiento. Aunque algunos estudios muestran resultados alentadores y mejoras en las variables de hiperestimulación ovárica controlada no se encontraron diferencias significativas en las tasas recién nacido vivo y, por lo tanto, su indicación debe considerarse caso por caso.

Coenzima Q-10

En la mayoría de los casos la causa de la baja reserva ovárica o de la pobre respuesta a la estimulación no puede identificarse con claridad. Por ello se ha propuesto que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial podrían ser algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en esta anomalía. Debido a estos posibles mecanismos subyacentes se ha sugerido a la coenzima Q10 (CoQ10) como tratamiento adyuvante para mejorar la función ovárica en pacientes con baja reserva.^{36,37} Varios estudios preclínicos, efectuados en modelos animales, han señalado que la suplementación con CoQ10 puede tener un efecto protector en la reserva ovárica porque actúa, potencialmente, contra el envejecimiento ovárico fisiológico. Este efecto podría conseguirse mediante la restauración de la función mitocondrial, lo que no solo mejora la salud celular, sino que también podría promover un aumento en la segmentación embrionaria y, por consiguiente, favorecer la generación de blastocistos de buena calidad.^{38,39}

En el **Cuadro 4** se incluyen diversos estudios y sus hallazgos acerca de la indicación de CoQ10. Los estudios al respecto de indicar CoQ10 a pacientes con baja respuesta ovárica o pobre respuesta han informado resultados mixtos. Bentov y coautores⁴⁰ administraron 600 mg de CoQ10 durante dos meses previos a la hiperestimulación ovárica controlada y observaron una tasa de embarazo clínico ligeramente superior en quienes recibieron placebo (33% frente al 26.7%), pero sin demostrar diferencias significativas. Caballero y colaboradores⁴¹ no encontraron diferencias en la cantidad de ovocitos recuperados ni en las tasas de embarazo clínico con 600 mg de CoQ10 durante 12 semanas previas a la hiperestimulación ovárica controlada. Xu y su grupo⁴² comunicaron un aumento en la cantidad de óvulos recuperados y en la tasa de fertilización con 200 mg de CoQ10 tres veces al día durante 60 días previos a la hiperestimulación ovárica controlada; las

Cuadro 4. Uso de Coenzima Q10 en mujeres catalogadas como pobres respondedoras y/o baja reserva ovárica

Autor	Tipo de estudio	Número de pacientes	Dosis administrada	Resultados
Bentov et al. 2014 ⁴⁰	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	12 CoQ10 / 15 placebo	600 mg de CoQ10 una vez al día con el desayuno, por vía oral, o cápsulas idénticas de placebo durante dos meses previos al ciclo de hiperestimulación ovárica controlada	La tasa de aneuploidía fue del 46.5% en el grupo de CoQ10 en comparación con el 62.8% en el grupo de control. La tasa de embarazo clínico fue del 33% para el grupo de CoQ10 y del 26.7% para el grupo de control. No se detectaron diferencias significativas en los resultados entre los grupos de CoQ10 y placebo. Sin embargo, el estudio no tuvo suficiente poder estadístico para detectar una diferencia en la tasa de aneuploidía.
Caballero et al. 2016 ⁴¹	Ensayo clínico aleatorizado	39 CoQ10 / 39 controles	CoQ10, 600 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 12 semanas	No se observaron diferencias significativas en el número de ovocitos MII recuperados (1.82 ± 0.82 frente a 1.87 ± 0.76 ; $p=0.77$), la tasa de implantación (26.2% versus 21.4%; $p=0.75$) ni la tasa de embarazo clínico (latido fetal a las 7 semanas) (15.4% versus 12.8%; $p=0.64$).
Xu et al. 2018 ³⁶	Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado	76 CoQ10 / 93 controles	CoQ10 200 mg tres veces al día, durante un período de 60 días	Las mujeres en el grupo de CoQ10 tuvieron un mayor número de óvulos recuperados (4, IQR 2-5), una tasa de fertilización más alta (67.49%) y más embriones de alta calidad (1, IQR 0-2); $p < 0.05$. Significativamente menos mujeres tratadas con CoQ10 tuvieron transferencia de embriones cancelada debido a un desarrollo embrionario deficiente en comparación con el grupo de control (8.33% versus 22.89%, $p = 0.04$), y más mujeres del grupo tratado tuvieron embriones disponibles para criopreservación (18.42% versus 4.3%, $p = 0.012$). Las tasas de embarazo clínico y de nacimientos vivos por transferencia de embriones y por ciclo completo de estimulación tendieron a ser más altas en el grupo de CoQ10, pero no alcanzaron significancia estadística.
Taylor et al. 2018 ⁴²	Estudio piloto, controlado aleatorizado y doble ciego	12 CoQ10 / 9 controles	Placebo (dos veces al día; Grupo 1) o suplemento oral con CoQ10 (125 mg/dos veces al día; Grupo 2) durante 3 meses antes de la hiperestimulación ovárica controlada	El número promedio de óvulos recuperados, la madurez y la fertilización no mostraron diferencias significativas entre el Grupo 1 y el Grupo 2. En cuanto a la ploidía, 10 de 17 (58.8%) y 11 de 34 (32.4%) embriones fueron euploides en el Grupo 1 y Grupo 2, respectivamente.

tasas de embarazo y nacidos vivos no fueron significativamente mayores. Taylor y su equipo⁴³ administraron 125 mg de CoQ10 y no observaron diferencias relevantes en la cantidad de óvulos o la calidad de los embriones.

A pesar de la evidencia clínica limitada, la CoQ10 muestra resultados prometedores como tratamiento adyuvante en pacientes con baja reserva ovárica o con baja respuesta a la estimulación. Desde luego que estos resultados deben



validarse en ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, debidamente diseñados y con mayor cantidad de participantes.

Plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas es un concentrado de proteínas extraído de sangre entera fresca, también denominado plasma autólogo condicionado. Para esto, los glóbulos rojos se eliminan mediante centrifugación, que ejerce funciones antiinflamatorias y regenerativas.⁴³ En las últimas dos décadas, el plasma rico en plaquetas se ha convertido en un tratamiento ampliamente indicado, lo que ha atraído gran atención por su potencial en la mejora de los procesos regenerativos. En varios estudios clínicos se ha demostrado que el plasma rico en plaquetas es útil para la regeneración y reparación de tejidos en distintas áreas del cuerpo. Además, se cree que las plaquetas autólogas promueven el desarrollo de folículos primordiales y primarios hacia la etapa preantral.⁴⁴

En el **Cuadro 5** se resumen algunos artículos recientes en los que se indicó plasma rico en plaquetas a este grupo de pacientes. Cakiroglu y colaboradores⁴⁵ reportaron que el 7.4% de las pacientes que recibieron plasma rico en plaquetas concibieron espontáneamente, mientras que el 64.8% desarrolló folículos antrales, y el 26.4% de quienes intentaron la fertilización in vitro tuvieron éxito en la formación de embriones que resultó en un 8.0% de nacidos vivos. Barad y coautores⁴⁶ no encontraron mejoras significativas en la calidad de los embriones luego del tratamiento con plasma rico en plaquetas. Por su parte, Navali y su grupo⁴⁷ informaron un aumento significativo en la cantidad de ovocitos y embriones, y mayores concentraciones de estradiol en pacientes con reserva ovárica disminuida. Barrenetxea y colaboradores⁴⁸ llevaron a cabo un ensayo clínico controlado con placebo en el que se consiguió una ligera mejora en la cantidad de ovocitos maduros en el grupo

tratado con plasma rico en plaquetas, aunque no se observaron diferencias significativas en la calidad de los blastocistos o en los resultados de embarazo. Herlihy y coautores⁴⁹ tampoco encontraron diferencias significativas en la cantidad de ovocitos ni en la tasa de blastocistos euploides entre los grupos tratados y control. Devenuto y su equipo⁵⁰ reportaron mayor cantidad de ovocitos y embriones en las pacientes que recibieron plasma rico en plaquetas, aunque sin una repercusión relevante en la tasa de embarazo.

En resumen, la inyección intraovárica autóloga de plasma rico en plaquetas es un procedimiento invasivo con beneficios inciertos. La tasa de embarazo clínico y de nacidos vivos es el principal indicador de resultado en pacientes con respuesta ovárica baja. Los estudios analizados no han permitido explorar de manera completa la correlación entre la inyección intraovárica de plasma rico en plaquetas y los resultados de embarazo. Además, existen factores que podrían explicar la heterogeneidad entre los estudios, como el hecho de que todos son experimentos llevados a cabo en un solo centro, lo que implica diferencias significativas en la preparación del plasma rico en plaquetas y los regímenes de dosis adyuvantes. El tiempo de seguimiento y las técnicas de evaluación de las pacientes después de recibir la inyección de plasma rico en plaquetas no son consistentes, lo que también contribuye a la heterogeneidad. La incertidumbre de si la mejora marginal observada en la respuesta ovárica debe atribuirse a la inyección intraovárica de plasma rico en plaquetas o a la variación cíclica del ovario continúa.

DISCUSIÓN

Las pacientes con respuesta ovárica disminuida representan uno de los mayores desafíos en la reproducción asistida. La baja reserva ovárica y la pobre respuesta ovárica a la estimulación son condiciones complejas que dificultan la consecución de embarazos en ciclos de hi-

Cuadro 5. Indicación de plasma rico en plaquetas en pacientes pobres respondedoras o con baja reserva ovárica (continúa en la siguiente página)

Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Procedimiento	Resultados
Cakiroglu et al. 2020 ⁴⁵	Cohorte prospectiva	311 diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria según los criterios de ESHRE	La inyección de PRP se programó de manera aleatoria en pacientes amenorreicas, mientras que en las oligomenorreicas el PRP se inyectó en los 10 días posteriores al sangrado menstrual	Posterior a la inyección de PRP, 23 mujeres (7.4%) lograron concebir de manera espontánea, 201 (64.8%) desarrollaron folículos antrales e intentaron FIV, y 87 (27.8%) no tuvieron folículos antrales y, por lo tanto, no recibieron tratamiento adicional. De las 201 pacientes que intentaron FIV, 82 (26.4% del total) desarrollaron embriones; 25 pacientes optaron por criopreservar los embriones, mientras que 57 se sometieron a una transferencia embrionaria, lo que resultó en 13 embarazos (22.8% por transferencia, 4% del total). En total, de las 311 mujeres tratadas con PRP, 25 (8.0%) lograron un nacimiento vivo (de manera espontánea o después de FIV), mientras que otras 25 (8.0%) criopreservaron embriones.
Barad et al. 2022 ⁴⁶	Cohorte prospectiva	80: 54 con ciclos menstruales regulares (Grupo 1) y 26 (Grupo 2) con oligo-amenorrea	PRP (1.5 mL) 1 mes previo a la COH	No hubo cambios significativos en los porcentajes de mujeres con embriones de buena calidad después del tratamiento con PRP (Grupo 1, antes del PRP, 32.1%, después del PRP 35.8%; Grupo 2, antes del PRP, 14.9%, después del PRP 7.4%).
Navali et al. 2022 ⁴⁷	Ensayo clínico	35 con reserva ovárica disminuida	PRP durante la primera aspiración de ovocitos	En el seguimiento a los 2 meses, las mujeres tratadas con PRP mostraron un aumento significativo en el número de ovocitos (3.68 ± 0.24 , $P = 0.0043$) y embriones (3.17 ± 0.14 , $P = 0.0001$), así como en los niveles de estradiol (404.1 ± 16.76 frente a 237.7 ± 13.14 , $P = 0.0003$).
Barrenetxea et al. 2024 ⁴⁸	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	60 estratificadas según los grupos de clasificación POSEIDON 3 y 4	Se les propusieron tres estimulaciones ováricas consecutivas para acumular ovocitos; se aleatorizaron para recibir PRP o placebo durante su primera aspiración de ovocitos	El número acumulado de ovocitos maduros recuperados fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento: 10.45 ± 0.41 frente a 8.91 ± 0.39 en el grupo control (IC del 95% de la diferencia: 0.42-2.66; $P = 0.008$). La media blastocistos desarrollados y biopsiados fue de 2.43 ± 0.60 en el grupo control y 1.90 ± 0.32 en el grupo de tratamiento ($P = 0.449$). La media de blastocistos euploides fue 0.81 ± 0.24 y 0.81 ± 0.25 en los grupos control y tratamiento, respectivamente ($P = 1.000$). El porcentaje de pacientes con blastocistos euploides fue 53.33% (16 de 30) en el grupo control y 43.33% (13 de 30) en el grupo tratamiento ($P = 0.606$).
Herlihy et al. 2024 ⁴⁹	Ensayo clínico aleatorizado y controlado, multicéntrico	83 menores de 38 años aleatorizadas para recibir una inyección autóloga de PRP intraovárica (n = 41) o para no recibir intervención (n = 42)	PRP previo al inicio de la hiperestimulación ovárica controlada	No se observaron diferencias significativas en el número de ovocitos MII recuperados por ciclo (2.8 ± 2.4 versus 3.1 ± 3.3 en PRP versus control, respectivamente; $P = 0.9$), blastocistos (1.0 ± 1.3 versus 1.3 ± 2.1 , $P = 0.8$) ni blastocistos euploides (0.8 ± 1.1 versus 0.9 ± 1.6 ; $P = 0.5$). De manera similar, no se observaron diferencias en la probabilidad de obtener al menos un blastocisto euploide (45% versus 37%, $P = 0.4$; riesgo relativo [RR], IC del 95% = 0.9, 0.6-1.2) ni en la tasa de implantación sostenida (31% versus 29%, $P = 0.9$; RR 1.0, 0.7-1.3).

**Cuadro 5.** Indicación de plasma rico en plaquetas en pacientes pobres respondedoras o con baja reserva ovárica

Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Procedimiento	Resultados
Devenuto et al. 2024 ⁵⁰	Estudio de cohorte prospectivo	148 con reserva ovárica disminuida	Comparación de la función ovárica antes y después del tratamiento con PRP	Mejora en la reserva ovárica en relación con los valores previos: FSH (13.57 versus 11.32, $p = 0.11$), hormona antimülleriana (0.39 versus 0.48, $p = 0.06$), cantidad de folículos antrales (3.98 versus 5.75, $p < 0.001$); mayor cantidad de ovocitos recuperados (2.63 versus 3.65, $p = 0.01$) y embriones producidos (1.64 versus 2.22, $p = 0.03$); sin grandes repercusiones en las tasas de embarazo.

perestimulación ovárica controlada. Se han investigado diversas estrategias terapéuticas adyuvantes para mejorar los resultados reproductivos en esas pacientes, pero los estudios disponibles muestran una gran heterogeneidad, lo que destaca la necesidad de un enfoque más personalizado y basado en evidencia clínica sólida.^{5,12-14,23,29,36,43}

Un patrón común en todos estos tratamientos es la variabilidad en los resultados clínicos. Si bien algunos estudios reportan mejoras en parámetros intermedios, como la cantidad de ovocitos recuperados, la fertilización o la calidad embrionaria, estos beneficios no se traducen de forma consistente en una mayor tasa de embarazo clínico o de nacidos vivos.^{5-16, 20, 24, 26, 32, 40, 45-48} Esta discrepancia sugiere que los efectos potenciales de estas intervenciones pueden depender de factores individuales de: edad, el grupo POSEIDON, el protocolo de estimulación y la causa de la baja respuesta.^{5-19, 21, 35} La falta de estandarización en las dosis, el momento de la administración y los criterios de inclusión en los ensayos clínicos dificulta la comparación de resultados y la generalización de las conclusiones.

Además, la evidencia disponible es limitada por la escasez de ensayos controlados con asignación al azar, prospectivos y con un tamaño de muestra adecuado. Los metanálisis publicados hasta la fecha, aunque valiosos, no logran superar las limitaciones inherentes a la hetero-

geneidad de los estudios primarios. Esto resalta la necesidad de investigaciones más rigurosas que apliquen protocolos estandarizados y se centren en resultados clínicos relevantes, como la tasa de nacidos vivos, en lugar de parámetros intermedios.

Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos subrayan la importancia de un enfoque personalizado en la atención médica de pacientes con baja reserva ovárica. Las decisiones terapéuticas deben fundamentarse en una evaluación exhaustiva de las características de cada paciente, considerando los riesgos, costos y beneficios inciertos de estos tratamientos adyuvantes. Hasta que no se disponga de evidencia más sólida, su indicación debiera ser cautelosa y, de preferencia, limitada a contextos de investigación controlada. Las investigaciones futuras deberán dar prioridad al diseño de ensayos clínicos robustos que contemplen las limitaciones actuales y permitan establecer recomendaciones basadas en evidencia para optimizar los desenlaces reproductivos en esta población.

CONCLUSIÓN

Si bien diversos tratamientos adyuvantes han demostrado un potencial teórico y clínico para mejorar los desenlaces en pacientes con baja reserva ovárica, la falta de resultados homogéneos y de estudios con poder estadístico suficiente impide recomendar su implementación de forma

generalizada. La aplicación de estos tratamientos debe ser cuidadosamente evaluada caso por caso, con base en la evidencia actual y el perfil individual de cada paciente.

REFERENCIAS

- Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res* 2016 Dec 23;5:2911. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.10382.1>
- Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26 (2): 247-63. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz046>
- Orvieto R. Pretreatment: Does it improve quantity or quality? *Fertil Steril* 2022; 117 (4): 657-63. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.01.029
- Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Improvement in diminished ovarian reserve after dehydroepiandrosterone supplementation. *Reprod Biomed Online* 2010; 21 (3): 360-5. doi:10.1016/j.rbmo.2010.04.006
- Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000; 15 (10): 2129-32. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2129>
- Lattes K1, Brassess M, Gomez M, Checa MA. Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing in vitro fertilisation. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 565-68. doi:10.3109/09513590.2015.1025378
- Orvieto R, Homburg R, Farhi J, Bar-Hava I, Ben-Rafael Z. A new concept of cotreatment with human growth hormone and menotropins in ovulation induction protocols. *Med Hypotheses*. 1997; 49 (5): 413-15. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(97\)90088-8](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(97)90088-8)
- Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blaganje M, 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: 673-83. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1383-2>
- Montoya-Botero P, Rodriguez-Purata J, Polyzos NP. Androgen supplementation in assisted reproduction: where are we in 2019? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019; 31: 188-94. doi:10.1097/GCO.0000000000000532
- Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health-care interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4: e297. <https://doi.org/10.1016/j.jisu.2014.07.014>
- Gonda KJ, Domar AD, Gleicher N, Marrs RP. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.016>
- Astapova O, Minor BMN, Hammes SR. Physiological and pathological androgen actions in the ovary. *Endocrinology* 2019;160: 1166-74. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00101>
- Blumenfeld Z, Kaidar G, Zuckerman-Levin N, Dumin E, et al. Cortisol-metabolizing enzymes in polycystic ovary syndrome. *Clin Med Insights Reprod Health* 2016; 10: 9-13. doi:10.4137/CMRH.S35567
- Kara M, Aydin T, Aran T, Turktekin N, et al. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 173: 63-65. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.11.008
- Xu B, Li Z, Yue J, Jin L, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration in patients with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *PLoS One* 2014; 9 (6): e99858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099858>
- Yeung TW, Chai J, Li RH, Lee VC, et al. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2014; 102 (1): 108-115.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.044>
- Vlahos N, Papalouka M, Triantafyllidou O, Vlachos A, et al. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2015; 30 (2): 191-6. doi:10.1016/j.rbmo.2014.10.005
- Kotb MM, Hassan AM, AwadAllah AM. Does dehydroepiandrosterone improve pregnancy rate in women undergoing IVF/ICSI with expected poor ovarian response according to the Bologna criteria? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 200: 11-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.009>
- Narkwichean A, Maalouf W, Baumgarten M, Polanski L, et al. Efficacy of Dehydroepiandrosterone (DHEA) to overcome the effect of ovarian ageing (DITTO): A proof of principle double blinded randomized placebo controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 218: 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.006>
- Chern CU, Tsui KH, Vitale SG, Chen SN, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders, especially in women with low serum concentration of DHEA-S: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16 (1): 90. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0409-z>
- Naik S, Lepine S, Nagels HE, Siristatidis CS, et al. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 6 (6): CD009749. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009749.pub3>
- Polyzos NP, Davis SR, Drakopoulos P, Humaidan P, et al. Testosterone for poor ovarian responders: lessons from



- ovarian physiology. *Reprod Sci* 2018; 25: 980-82. <https://doi.org/10.1177/1933719116660849>
24. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, Zepiridis L, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2016; 31 (5): 977-85. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew028>
 25. Mskhalaya G, Eltsova E, Malysheva M, Lubimkina E, et al. Testosterone undecanoate treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF: pregnancy and live birth rates. *Fertil Steril* 2016; 106 (3, Suppl): e1988-89.
 26. Hoang QH, Ho HS, Do HT, Nguyen TV, et al. Therapeutic effect of prolonged testosterone pretreatment in women with poor ovarian response: A randomized control trial. *Reprod Med Biol* 2021; 20 (3): 305-312. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12383>
 27. Subirá J, Algaba A, Vázquez S, Taroncher Dasi R, et al. Testosterone does not improve ovarian response in Bologna poor responders: a randomized controlled trial (TESTOPRIM). *Reprod Biomed Online* 2021; 43 (3): 466-74. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.05.021>
 28. Polyzos N, Martinez F, Blockeel C, Gosalvez A, et al. 0-066 Transdermal testosterone prior to ovarian stimulation for in vitro fertilization in women with poor ovarian response. A multicenter multinational double-blind placebo-controlled randomized trial (The T-TRANSPORT) *Human Reproduction* 2023; 38 (Suppl 1) dead093.080. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.080>
 29. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, Svoboda ME, et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6 (3): 400-20. <https://doi.org/10.1210/edrv-6-3-400>
 30. Eftekhar M, Aflatoonian A, Mohammadian F, Eftekhar T. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287 (5): 1017-21. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2655-1>
 31. Dunne C, Seethram K, Roberts J. Growth hormone supplementation in the luteal phase before microdose GnRH agonist flare protocol for in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (9): 810-15. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30152-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30152-3)
 32. Dakhly DMR, Bassiouny YA, Bayoumi YA, Hassan MA, et al. The addition of growth hormone adjuvant therapy to the long down regulation protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization: Randomized control trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 228: 161-165. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.035>
 33. Safdarian L, Aghahosseini M, Alyasin A, Samaei Nouroozi A, et al. Growth Hormone (GH) Improvement of Ovarian Responses and Pregnancy Outcome in Poor Ovarian Responders: A Randomized Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20 (7): 2033-37. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.7.2033>
 34. Norman RJ, Alvino H, Hull LM, Mol BW, et al. Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate. *Reprod Biomed Online*. 2019 Jun;38(6):908-915. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.003>
 35. Cai MH, Gao LZ, Liang XY, Fang C, et al. The effect of growth hormone on the clinical outcomes of poor ovarian reserve patients undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: A retrospective study based on POSEIDON criteria. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 775. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00775>
 36. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2028; 16: 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>
 37. Ma L, Cai L, Hu M, Wang J, et al. Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte in vitro maturation reduces postmeiotic aneuploidies. *Fertil Steril* 2020; 114 (2): 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.002>
 38. Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, Chong J, et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell* 2015; 14: 887-95. 10.1111/ace1.12368
 39. Ozcan P, Ficicioglu C, Kizilkale O, Yesiladali M, et al. Can coenzyme Q10 supplementation protect the ovarian reserve against oxidative damage? *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1223-30. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0751-z>
 40. Bentov Y, Hannam T, Jurisicova A, Esfandiari N, et al. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment. *Clin Med Insights Reprod Health* 2014 Jun 8; 8: 31-6. <https://doi.org/10.4137/CMRH.S14681>
 41. Caballero T, Fiameni F, Valcarcel A, Buzzi J. Dietary supplementation with coenzyme Q10 in poor responder patients undergoing IVF-ICSI treatment. *Fertil Steril* 2026; 106 (3): e58. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.177>
 42. Taylor TH, Das D, Patrick JL, Katz S, et al. Crain, Embryo euploidy rates from advanced maternal age (AMA) patients with and without coenzyme Q10 (COQ10) supplementation: a pilot study and randomized control trial. *Fertil Steril* 2018;110 (4): Suppl. E406. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)31757-6/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)31757-6/pdf)
 43. Li X, Liu H, Lin G, Xu L. The effect of ovarian injection of autologous platelet rich plasma in patients with poor ovarian responder: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1292168. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1292168>
 44. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, Shams-Esfandabadi N, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the pre-antral stage. *Reprod BioMed Online* 2017; 35 (4): 343-50. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.007>
 45. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (11): 10211-222. <https://doi.org/10.18632/aging.103403>
 46. Barad DH, Albertini DF, Molinari E, Gleicher N. Preliminary report of intraovarian injections of autologous platelet-rich plasma (PRP) in extremely poor prognosis patients with

- only oocyte donation as alternative: a prospective cohort study. *Hum Reprod Open* 2022; 2022 (3): hoac027. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac027>
47. Navali N, Sadeghi L, Farzadi L, Ghasemzadeh A, et al. Intraovarian Injection of autologous platelet-rich plasma improves therapeutic approaches in the patients with poor ovarian response: a before-after study. *Int J Fertil Steril* 2022; 16 (2): 90-94. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.533576.1154>
 48. Barrenetxea G, Celis R, Barrenetxea J, Martínez E, et al. Intraovarian platelet-rich plasma injection and IVF outcomes in patients with poor ovarian response: a double-blind randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2024; 39 (4): 760-69. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae038>
 49. Herlihy NS, Cakiroglu Y, Whitehead C, Reig A, et al. Effect of intraovarian platelet-rich plasma injection on IVF outcomes in women with poor ovarian response: the PROVA randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2024: deae093. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae093>
 50. Devenuto LM, Valzacchi GR, Ercolano M, Etchegoyen O. Intraovarian platelet-rich plasma injection in poor responders. *JBRA Assist Reprod* 2024; 28 (3): 450-56. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20240031>
 51. Yang P, Wu R, Zhang H. The effect of growth hormone supplementation in poor ovarian responders undergoing IVF or ICSI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18 (1): 76. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00632-w>
 52. Cozzolino M, Cecchino GN, Troiano G, Romanelli C. Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020; 114 (1): 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.007>
 53. Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26 (2): 247-63. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz046>