

## Uso de dehydroepiandrosterona (DHEA) en bajas respondedoras

### *Use of dehydroepiandrosterone (DHEA) in low responders*

Fernández-Shaw S, Ruesta C, Cercas R, Pons I.

URH - García del Real, Madrid 28023. España.

#### **Resumen**

**Objetivo:** Comparar el resultado de ciclos FIV en pacientes bajas respondedoras antes y después de un tratamiento con Dehidroepiandrosterona (DHEA).

**Método:** Se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico de fallo ovárico y antecedente de al menos un ciclo FIV con baja respuesta ovárica. Las estimulaciones ováricas se hicieron siguiendo protocolos cortos con FSH recombinante. Se compararon los resultados de ciclos con la misma estimulación antes y después del tratamiento con DHEA (75 mgrs durante 4 meses), siendo cada paciente su propio control.

**Resultados:** En los valores obtenidos de FSH y estradiol basales, antes y después del tratamiento con DHEA, no se evidenciaron cambios significativos. El tratamiento con DHEA disminuyó el número de ciclos cancelados por baja respuesta y aumentó, aunque no de forma significativa, el número de folículos reclutados, ovocitos recuperados, MII, embriones y embarazos conseguidos. De las 16 pacientes, una de ellas consiguió embarazo espontáneo tras 2 meses de tratamiento con DHEA, 4 abandonaron el tratamiento, y de las 11 pacientes restantes una de ellas consiguió embarazo en el ciclo de FIV tras el tratamiento con DHEA.

**Conclusiones:** El uso de DHEA exógeno como tratamiento coadyuvante en ciclos de FIV de bajas respondedoras parece mejorar la respuesta a la estimulación ovárica, aumentando la proporción de pacientes que consiguen llegar a una transferencia embrionaria, y por lo tanto mejorando sus posibilidades de conseguir embarazo. Sin embargo el éxito del tratamiento es moderado, ya que las pacientes, incluso tras el tratamiento con DHEA siguen siendo bajas respondedoras.

**Palabras clave:** DHEA. Bajas respondedoras. Estimulación ovárica. FIV.

#### **Summary**

**Objective:** To compare results in IVF cycles from patients with ovarian failure before and after treatment with Dehydroepiandrosterone (DHEA).

---

**Correspondencia:** Dra. Sylvia Fernández-Shaw  
URH- García del Real  
C/ AnaTeresa, 30  
28023 (Aravaca) Madrid  
sfshaw@urh.es

*Method: We included 16 patients with ovarian failure and a previous IVF cycle with a very low response. Ovarian stimulation was carried out following short protocols with recombinant FSH. We compared paired IVF results from women before and after treatment with DHEA (75 mg for 4 months).*

*Results: Basal FSH and estradiol were the same before and treatment with DHEA. Treatment with DHEA lowered the number of cancelled cycles and increased, although not significantly, the number of growing follicles, retrieved oocytes, mature oocytes, embryos and pregnancies obtained. Out of the 16 patients enrolled, one got pregnant spontaneously after two months of treatment with DHEA, 4 abandoned the study and 11 performed a cycle of IVF after treatment with DHEA.*

*Conclusion: Exogenous DHEA might be a concomitant treatment to offer to low responders to improve their ovarian stimulation, increasing the number of patients that achieve embryo transfer, and improving therefore their chances of pregnancy. However, success of this treatment is moderate, since patients, even after treatment with DHEA, continue to be low responders.*

**Key words:** DHEA. Low responders. Ovarian stimulation. IVF.

## INTRODUCCIÓN

La reserva folicular ovárica, la respuesta de los ovarios a la estimulación y el número de embriones normales disminuyen con la edad, y en mujeres con diagnóstico de fallo ovárico. La posibilidad de utilizar óvulos de donantes en mujeres diagnosticadas como bajas respondedoras ha solucionado en muchas parejas el deseo de conseguir una gestación. Sin embargo, no todas las parejas (o mujeres) quieren optar por este tratamiento. Para éstas, debemos seguir buscando alternativas terapéuticas que permitan mejorar la respuesta de los ovarios a la estimulación y así aumentar sus probabilidades de embarazo.

La Dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAs) son hormonas secretadas por la corteza adrenal, el Sistema Nervioso Central (SNC) y las células de la teca ovárica; y convertidas, en tejidos periféricos, a formas más activas de andrógenos ó estrógenos (1). A partir de los 25 años de edad, los niveles de DHEAs circulantes comienzan a disminuir tanto en hombres como en mujeres (2), por lo que esta hormona ha sido usada como marcador del envejecimiento ó "aging". Algunos han especulado que el tratamiento con DHEA y DHEAs podría conllevar efectos anti envejecimiento (3). Por otra parte, se cree que la DHEA afecta el humor, la sensación de bienestar y que puede influir en el sistema inmune (4).

Hay dos trabajos que evidencian que la administración exógena de DHEA podría aumentar la respuesta del ovario a la estimulación ovárica en mujeres bajas respondedoras. En el año 2000, Casson y col. (5) publicaron una serie de casos de pacientes bajas respondedoras ( $\leq 2$  folículos y estradiol máximo en estimulación  $\leq 500$ pg/ml) que mejoraron sus respues-

tas ováricas al ser tratadas con DHEA. En dicho estudio 5 mujeres con edades comprendidas entre 35 y 40 años, con FSH basal  $<20$  mIU/ml, con infertilidad de origen desconocido y con ciclos previos de baja respuesta a la estimulación con gonadotropinas, fueron tratadas con 80 mgrs/día de DHEA durante 2 meses. Al comparar los ciclos de estimulación ovárica antes y después del tratamiento observaron un aumento en los niveles de DHEAs, testosterona, niveles de estradiol máximo durante la estimulación ovárica y número de folículos reclutados. Este grupo planteó la posibilidad de que la DHEA pudiera potenciar la acción de las gonadotropinas en el ovario, al aumentar el "pool" de prehormonas esteroideas disponibles, facilitando el crecimiento y función folicular.

En 2006, Barad y Gleicher (6), publicaron un estudio sobre el efecto de la DHEA en ciclos de FIV de bajas respondedoras ( $<4$  ovocitos y baja calidad embrionaria). Un grupo de 25 mujeres de 39 a 41 años con FSH 10 - 40 mIU/ml y/o estradiol basal  $> 75$  pg/ml fueron tratadas con suplementos de DHEA 75 mgrs/día (25 mgrs/8h) durante 16 semanas. Al comparar los resultados de ciclos de FIV antes y después del tratamiento con DHEA encontraron un aumento significativo en el número de ovocitos recuperados, tasas más altas de fecundación y mejor calidad embrionaria. La tasa de ciclos cancelados fue inferior tras tratamiento con DHEA, y los ciclos presentaron una tendencia a conseguir unos niveles mayores de estradiol. La medicación fue bien tolerada. Algunas pacientes desarrollaron acné transitorio, aumento de la libido y sensación de bienestar, pero ninguna hirsutismo. Concluyeron que la DHEA puede aumentar el número de ovocitos y embriones conseguidos en los ciclos de FIV.

Basados en estos trabajos, que sugieren que el uso de suplementos de DHEA mejora los resultados de la estimulación ovárica, diseñamos un protocolo para comparar el resultado de ciclos FIV en pacientes bajas respondedoras antes y después del uso de DHEA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo donde se incluyeron 16 pacientes con edades comprendidas entre 36 y 45 años (media 40,7 años) con diagnóstico de fallo ovárico y antecedente de al menos un ciclo FIV con baja respuesta ovárica ( $\leq 3$  folículos  $\geq 14$ mm; o  $\leq 2$  ovocitos recuperados). Otros diagnósticos asociados eran endometriosis (n=5), factor masculino (n=6), y factor uterino tratado (n=1). El índice de masa corporal medio era de 22,3 (18-29); el valor medio de FSH basal era 15,5 (7-48) mUI/ml y el Estradiol basal de 41,1 pg/ml (20-75). Todas fueron tratadas con DHEA 25 mgrs 3 veces al día durante 4 meses, después de los cuáles se repitieron la analítica basal. Al cabo de este tiempo las pacientes se sometieron a un segundo ciclo de FIV mientras continuaban con su tratamiento de DHEA.

De las 16 mujeres que comenzaron el tratamiento con DHEA, una consiguió embarazo espontáneo a los dos meses del inicio del tratamiento, y cuatro decidieron abandonar el DHEA. Se compararon los resultados conseguidos en las 11 pacientes restantes siendo cada paciente su propio control. Las estimulaciones ováricas se hicieron siguiendo protocolos cortos. En nueve pacientes se utilizaron análogos de la GnRH (Synarel®; Seid; 1 inhalación/12 horas) a partir del día 2º del ciclo

y FSH recombinante (Gonal®; Serono España; 300 UI/día) a partir del día 3º del ciclo. En dos pacientes se utilizó citrato de clomifeno (100mg/día) del 4º al 8º día del ciclo junto con FSH recombinante (Gonal® 300 UI/día) a partir del 5º día del ciclo. En todos los casos se realizó seguimiento ecográfico y de estradiol sérico a partir del 8º día de estimulación y se ajustaron las dosis de fármacos hasta lograr al menos un folículo  $\geq 18$  mm, momento en el que se administró HCG 10.000 UI (HCG Lepori®; Farma Lepori). Se realizó la punción folicular a las 35 horas de la inyección de HCG. Las inseminaciones fueron convencionales o mediante ICSI de acuerdo a la necesidad de cada caso y se realizaron transferencias embrionarias en días 2 ó 3.

## RESULTADOS

Se obtuvieron valores hormonales antes y después de cuatro meses de tratamiento con DHEA en nueve de las pacientes. La FSH basal media pasó de 18,4 (6-48) a 17,4 (6-37) mIU/ml; la LH basal media pasó de 10,1 (4-20) a 9,1 (3-23) mIU/ml y el estradiol basal medio pasó de 43,5 (20-75) a 39,2 (15-90) pg/ml.

En los 11 ciclos previos al tratamiento con DHEA, se obtuvieron en promedio 1,8 folículos  $>14$  mm (de 0 a 5). Se cancelaron 6 ciclos: dos por disovulación, dos por presencia de un único folículo y dos por ausencia de folículos  $>14$ mm. Se realizaron 5 punciones y se recuperaron ovocitos en 3 de las pacientes, consiguiendo un MII en cada una de las pacientes. Se obtuvo un embrión en dos pacientes que, tras ser transferidos, no dieron lugar a embarazo (Tabla 1).

**Tabla 1**  
*Comparación de ciclos FIV antes y después del tratamiento con DHEA*

nº total = 11	Antes del DHEA	Después del DHEA
nº Canceladas	6 (54,1%)	3 (27,2%)
Punciones	5 (45,4%)	8 (72,7%)
Pacientes con ovocitos	3 (27,2%)	6 (54,1%)
Pacientes con MII	3 (27,2%)	6 (54,1%)
Pacientes con embriones	2 (18,1%)	4 (36,3%)
Embarazos	0 (0%)	1 (9%)
Tasa de implantación	0	16,6%
nº folículos $> 14$ mm	1,8 (0-5)	2,2 (0-7)
nº ovocitos obtenidos	0,8 (0-2)	2,1 (0-6)
nº ovocitos maduros	0,6 (0-1)	1,8 (0-6)
nº embriones	0,4 (0-1)	1 (0-3)

En los 11 ciclos tras tratamiento con DHEA se obtuvieron una media de 2,2 folículos  $\geq$  14mm (de 0 a 7). Se cancelaron 3 ciclos por ausencia de folículos  $\geq$  14mm. Se realizaron 8 punciones donde se recuperaron ovocitos en 6 pacientes, consiguiendo en todas ellas al menos un ovocito maduro. Cuatro pacientes tuvieron embriones que fueron transferidos, consiguiendo embarazo en una de las pacientes (Tabla 1).

Las pacientes toleraron bien el tratamiento con DHEA y sólo una paciente sufrió acné transitorio.

La comparación de las variables cualitativas se efectuó utilizando un test exacto basado en la distribución binomial. En ningún caso las comparaciones fueron significativas. Para las variables cuantitativas se utilizó una prueba para datos apareados, sin embargo la presencia de cancelaciones en los ciclos hizo que no pudieran tenerse en cuenta todos los datos. Ninguna variable presentó diferencias significativas.

## DISCUSIÓN

La DHEA suministrada de forma exógena podría mejorar la estimulación ovárica en mujeres bajas respondedoras actuando a nivel de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis.

La función de los andrógenos en la esteroidogénesis ha sido bien estudiada. Los andrógenos son un substrato para la aromatasa en las células de la granulosa, donde son convertidos a estrógenos. La DHEA, durante una estimulación ovárica, es una prehomona para el 48% de la testosterona presente en el líquido folicular, que a su vez es una prehomona del estradiol (7). Si la DHEA está baja, se pueden esperar niveles bajos de androstendiona, testosterona y estradiol. En los primates, hay receptores específicos para los andrógenos en los ovarios que desaparecen progresivamente a medida que el folículo se acerca al final de su maduración (8). Los andrógenos modulan la actividad aromatasa según el momento de desarrollo folicular. Producen un efecto estimulador en pequeños folículos, y después regulan negativamente la aromatasa en folículos preovulatorios (9, 10).

El papel de los andrógenos en la foliculogénesis, es algo más incierto. Los andrógenos actúan, junto a la FSH, en la estimulación de la diferenciación folicular (11-13), promueven el reclutamiento folicular y aumentan el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) en los primates (14). Casson y col. (15) también demostraron un aumento transitorio de IGF-1 (considerado marcador de la respuesta ovárica a las gonadotropinas) en pacientes sometidas a una estimulación ovárica tras 8 semanas de tratamiento con

DHEA (25mg/día), sugiriendo que el tratamiento promovió la acción de la FSH en los folículos. Otros estudios en humanos muestran que el tratamiento con altas dosis de andrógenos exógenos (por ejemplo, el uso de testosterona en transexuales de mujer a hombre), se asocia a una morfología ovárica semejante a la del ovario poliquístico, con un aumento considerable de folículos antrales pequeños (16-18). Por otra parte, el hiperandrogenismo relacionado a la hiperplasia adrenal congénita o a tumores productores de andrógenos también se asocia a ovarios de aspecto poliquístico. Por último, las células de la teca ovárica en folículos preantrales producen normalmente androstendiona, DHEA y testosterona. En mujeres con ovarios poliquísticos, aumentan los niveles séricos de testosterona, androstendiona y DHEA, y se observa una fuerte correlación entre niveles de andrógenos y el número de folículos antrales pequeños (19, 20).

Algunos autores han observado que niveles mayores de testosterona se relacionan con mejores resultados en FIV, incluyendo un aumento del número de ovocitos recuperados (21, 22). La posible relación entre el aumento de andrógenos y un aumento en el reclutamiento folicular ha llevado a generar diferentes pautas de tratamiento en FIV, con el objetivo de mejorar la respuesta en bajas respondedoras.

Se ha sugerido que la mejoría en los resultados conseguidos en ciclos de bajas respondedoras tratadas con inhibidores de la aromatasa es la consecuencia de la inducción de receptores de FSH en células de la granulosa inducidos por andrógenos (23-25). La respuesta ovárica resulta entonces en un aumento del número de folículos reclutados y niveles mayores de estradiol, en un cuadro semejante al observado en los ovarios poliquísticos.

La administración de testosterona transdérmica previa a una estimulación ovárica de FIV es también un posible tratamiento para mejorar la respuesta ovárica. Balasch y cols. (26) utilizaron testosterona transdérmica (20  $\mu$ g/kg al día) durante los 5 días previos a la estimulación con gonadotropinas, en 25 pacientes bajas respondedoras, consiguiendo una disminución del porcentaje de pacientes canceladas, y un aumento significativo en el número de folículos reclutados. Observaron también un aumento en niveles séricos de androstendiona e IGF-I. Por el contrario, Massim y col (27) suplementaron con testosterona transdérmica (1g de gel =10mg de testosterona) durante los 15-20 días previos a la estimulación con gonadotropinas a 24 pacientes bajas respondedoras sin encontrar mejoras significativas en el número de folículos reclutados, ovocitos maduros y embriones. La descripción de pacientes bajas respondedoras en ambos estudios

era diferente. Mientras que el primer estudio incluía pacientes de 31 a 39 años y con FSH basal <10IU/l, el segundo incluyó pacientes con FSH basal >12 IU/l y E2 basal >70 pg/ml y hasta los 41 años de edad.

En cuanto al uso de la DHEA en ciclos de FIV nuestros resultados coinciden con los publicados por otros grupos hasta la fecha (5, 6), que destacan que el tratamiento con DHEA previo a la estimulación ovárica produce un mayor reclutamiento folicular y un aumento en el número de ovocitos recuperados. Sin embargo, nuestro estudio no puede valorar, como hacen otros (6), cambios en la calidad embrionaria ya que las pacientes incluidas consiguen muy bajo número de embriones. El número de pacientes incluido en los tres estudios es pequeño, y la definición de pacientes bajas respondedoras es variado. Casson y cols (5) incluyeron 5 pacientes de 35 a 40 años, con FSH basal <20 UI/l y respuesta anterior  $\leq$  2 folículos y E2 máximo de 500 pg/ml, mientras que Barad y Gleicher (6), incluyeron en el estudio a 25 mujeres de 39 a 41 años, con FSH basal 10 - 40 UI/l y E2 basal >75 pg/ml, respuesta anterior <4 ovocitos y baja calidad embrionaria. Nuestro estudio incluye pacientes de 36 a 45 años con un ciclo de FIV previo con  $\leq$  3 folículos o  $\leq$  2 ovocitos recuperados, pero sin definir límites de FSH basal. Nuestros resultados representan datos preliminares de un futuro estudio que tenga como objetivo especificar qué grupo de pacientes bajas respondedoras podrían conseguir una mejoría significativa en los parámetros de estimulación ovárica tras tratamiento con DHEA.

El uso de DHEA a dosis de 75mg/día durante 4 meses previo al segundo intento de FIV, fue aplicado bajo recomendaciones de publicaciones anteriores (6), basadas en la observación de una mejoría significativa en la producción de ovocitos a partir de 4 meses de tratamiento (18). Esta duración viene además apoyada en el intervalo necesario para la iniciación del reclutamiento y crecimiento folicular normal (28). Este período de tiempo resulta algo extenso para las pacientes y supuso la pérdida de 4 pacientes a lo largo del estudio. Sin embargo el tratamiento con DHEA a lo largo de esos 4 meses es compatible con una función ovárica normal, lo que se demuestra con el embarazo espontáneo conseguido. Aunque algunos posibles efectos secundarios del tratamiento con DHEA pudieran ser acné, cambio de voz y crecimiento de pelo facial (29), en nuestras pacientes sólo se observó acné transitorio en una de ellas.

Las conclusiones, en el presente estudio, están limitadas por el bajo número de pacientes incluidas. Sin embargo el hecho de que cada paciente fue control de sí misma, y que el protocolo de estimulación

ovárica antes y después del tratamiento con DHEA fue el mismo, da consistencia a los resultados. Podemos concluir que el uso de DHEA exógeno como tratamiento coadyuvante en ciclos de FIV de bajas respondedoras parece mejorar la respuesta a la estimulación ovárica, aumentando la proporción de pacientes que consiguen llegar a una transferencia embrionaria, y por lo tanto mejorando sus posibilidades de conseguir embarazo. Sin embargo, el éxito del tratamiento es moderado, ya que las pacientes, incluso tras el tratamiento con DHEA, siguen siendo bajas respondedoras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Burger HG.:** Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77: S3-5.
2. **Orentreich N, Brind JL, Rizer RL y Vogelman JH.:** Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551-555.
3. **Casson PR, Carson SA, Buster JE.:** Replacement dehydroepiandrosterone in elderly: rationale and prospects for the future. *Endocrinologist* 1998; 8: 187-194.
4. **Tulandi T, Gelfand M.:** Androgens and Reproductive Aging. United Kingdom: Taylor and Francis Group, 2006.
5. **Casson PR, Lindsay MS, Pisarka MD, Carson SA, Buster JE.:** Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000; 15 (10): 2129-2132.
6. **Barad D, Gleicher N.:** Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006; 21 (11): 2845-2849.
7. **Haning RV, Hackett RJ, Flood CA, Loughlin JS, Zhao QY, Longcope C.:** Plasma dehydroepiandrosterone sulphate serves as a pre hormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1301-1307.
8. **Hillier SG, Teksuka M y Fraser HM.:** Location and developmental regulation of androgen receptor in the primate ovary. *Hum Reprod* 1997; 12: 107-111.
9. **Harlow CR, Shaw HJ, Hillier SG y Hodges JK.:** Factors influencing follicle-stimulating hormone-responsive steroidogenesis in marmoset granulosa cell: effects of androgens and the stage of follicular maturity. *Endocrinology* 1988, 122: 2780-2787.
10. **Shaw HJ, Hillier SG y Hodges JK.:** Developmental changes in luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin steroidogenic responsiveness in marmoset granulosa cells: effects of follicle-stimulating hormone and androgens. *Endocrinol* 1989; 124: 1669-1677.

11. **Hillier SG.:** Sex steroid metabolism and follicular development in the ovary. *Oxf Rev Reprod Biol* 1985; 7: 168-222.
12. **Daniel SAJ y Armstrong DT.:** Androgens in the ovarian microenvironment. *Semin Reprod Endocrinol* 1986; 4: 89-100.
13. **Gore-Langton R y Armstrong DT.:** Follicular Steroidogenesis and its control. In Knobil E y Neill J (eds) *Follicular Steroidogenesis and Its Control*, 1988; vol 1. Raven Press, New York, 331-385.
14. **Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M y Bondy CA.:** Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod* 1999; 61: 353-357.
15. **Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G y Buster JE.:** Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor -I and decreases high -density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril* 1998; 70: 107-110.
16. **Amirikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS y Moghissi KS.:** The effects of long-term androgen treatment on the ovary. *Fertil Steril* 1986; 45: 202-208.
17. **Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, JHarsma KW, Dommerholt HB y Fauser BC.:** Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 1991; 19: 445-452.
18. **Barad D, Gleicher N.:** Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005; 84 (3): 756.
19. **Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C y Dewailly D.:** Ultrasonnd examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598-603.
20. **Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S y Dewailly D.:** Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5957-5962.
21. **Frattardli JL y Peterson E.:** Effect of androgen levels on in Vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2004; 81: 1713-1714.
22. **Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD, McShane PM, Vitonis A, Ginsburg E y Cramer DC.:** Association of body mass index, age and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 302-308.
23. **Mitwally MFM y Casper RF.:** Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002; 77: 776-780.
24. **Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, Chakravarty BN y Kabir SN.:** A randomized single-blind controlled trial of letrozole as low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod* 2004; 19: 2031-2035.
25. **García-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, Pellicer A.:** The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intra-ovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: A pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 82-87.
26. **Balasz J, Fábregues F, Peñarrubia J, Carmona F, Casamitjana R, Creus M, Manau D, Casals G, Vanrell J.:** Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod.* 2006; 21 (7): 1884-1893.
27. **Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, Wolf JP, Hughes J.:** Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique -a prospective, randomized, double-blind study. *Hum Reprod* 2006; 21 (5): 1204-1211.
28. **Gougeon A.:** Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1: 81-87.
29. **Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, y Frye RF.:** DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 327-348.