



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

FACULTAD DE MEDICINA

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO
(GH) EN PACIENTES POBRES RESPONDEDORAS EN TRATAMIENTO
DE FERTILIZACIÓN IN VITRO.**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:
DR. EUGENIO ALFREDO GALINDO MARTÍNEZ

TUTOR:
DR. DANIEL MÉNDEZ LOZANO
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

MONTERREY, NUEVO LEÓN A 23 DE FEBRERO DEL 2015



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.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme todo lo que soy.

A mi padre y madre por educarme y apoyarme en este camino tan largo y difícil que es la vida.

A mis hermanos y amigos por ese apoyo incondicional

A mis maestros que se dedicaron en transmitir toda su sabiduría para formar no solo a un excelente médico, también una gran persona.

Y muy en especial a todas las pacientes que sin ellas no seríamos nada.

INDICE

RESUMEN	4
JUSTIFICACIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVO	14
MATERIALES Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	22
CONCLUSIONES	27

Resumen

Objetivo: *Valorar si la suplementación con hormona de crecimiento (GH) es una estrategia que mejora los resultados obtenidos en la estimulación ovárica controlada en las pacientes pobres respondedoras durante una fertilización In Vitro (FIV).*

Material y métodos: *El estudio se realizó en el Centro de Fertilidad, IECH, Monterrey en el periodo Enero-Diciembre 2012, con diagnóstico de pobre respondedora, el cuál se realizó por su médico externo. Se incluyeron pacientes de Fertilización In Vitro. Se administraron hormona de crecimiento a las pacientes a dosis de 1UI por cada 10 kilos de peso, del día 2 del ciclo menstrual hasta el día previo de la administración de la hormona gonadotropina coriónica humana. Y se valoraron los resultados demográficos, de la estimulación y los resultados de embarazo, fertilización y implantación.*

Resultados: *La suplementación con hormona de crecimiento, en las pacientes pobres respondedoras, que utilizan protocolos con antagonistas de GnRH no otorga una mejoría en la calidad ovocitaria (3.7 vs 8.8), fertilización(2.1 vs 5.5), porcentaje de fertilización(59 vs 59.9), porcentaje de implantación (10 vs 16) mayor número de porcentaje de embriones de buena calidad transferidos(51.6 vs 72.5) y un aumento de los porcentajes de embarazo(10 vs 21.8).*

Conclusiones: *En nuestro estudio, la suplementación de hormona de crecimiento, no demostró mejorar los parámetros de la estimulación y los resultados de embarazo, fertilización y implantación. La falta de estandarización de los protocolos y criterios de diagnóstico utilizados en los casos de las pobres respondedoras pueden formar sesgos importantes que afectan los resultados, como también la gran variedad de protocolos según el tipo de antagonista, dosis de gonadotropinas, así como en la logística de monitoreos, determinaciones séricas, etc.*

Justificación

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

Algunos de los efectos benéficos descritos son una mayor cantidad de ovocitos recuperados y mejor calidad ovocitaria(1). Otro efecto, fue un aumento en el número de embriones transferidos, embriones de buena calidad y tasa de nacido vivo(2) en un estudio comparativo, donde investigaron la relación entre la hormona de crecimiento y la función del cuerpo lúteo en fertilización in vitro, observaron que la hormona del crecimiento producía efectos sobre el factor 1 (IGF-1) aumentando la progesterona y la producción de estradiol de esta manera concluyeron que la influencia de la hormona de crecimiento puede ser directa o indirecta a través de IGF-1. (2)

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

Marco teórico

Los cambios en la sociedad actual y en los estilos de vida de los humanos en las últimas 3 décadas, han llevado a que la mujer tome un lugar muy relevante en la sociedad. La mujer ha decidido demorar su maternidad con el objetivo de mejorar su status social o académico, sin embargo, estos cambios han tenido consecuencias sobre la fertilidad de la misma, ya que cuando comienza su búsqueda de embarazo es al menos una década después en comparación con los años 70 (1,2).

En un estudio de vigilancia en 1995 sobre el crecimiento poblacional, se mostró que la presencia de mujeres con infertilidad es del 6% a la edad de 16 a 25 años e incrementa a 30% o más en el grupo de 35 a 44 años (2), y confirmado unos años después por Soules y colaboradores (2001) donde establecen las diversas etapas de la vida reproductiva de la mujer (figura 1).

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

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

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

de la vida reproductiva, sino que existen alteraciones en la calidad ovocitaria que se relacionan con alteraciones cromosómicas en los ovocitos (2,3). Parte de estas alteraciones se deben a una alteración en la función de las células de la granulosa que muestran una disminución en la producción estrogénica y de glicoproteínas, la cual está representada por una disminución de la producción de Hormona Anti-Mulleriana (AMH) e Inhibina B y que resultan en desfase en la maduración ovocitaria y, por lo tanto, en alteraciones en la fertilización.

El estudio ideal de la reserva ovárica debe ser capaz de establecer la reserva de folículos ováricos primordiales así como determinar su calidad. Esto resulta difícil de determinar, pero a pesar de ello, se han utilizado diversos marcadores indirectos para establecer la reserva ovárica a través del tiempo (3,4,5): la FSH basal, inhibina B, estradiol basal, cuenta folicular antral, hormona antimulleriana, entre otros (figura 2). Diversos estudios se han enfocado en demostrar cuál de todos las pruebas muestra la mayor sensibilidad y especificidad en esta valoración. Este tipo de estudios se han utilizado para establecer un valor predictivo en cuanto a la respuesta durante la estimulación ovárica controlada (EOC).

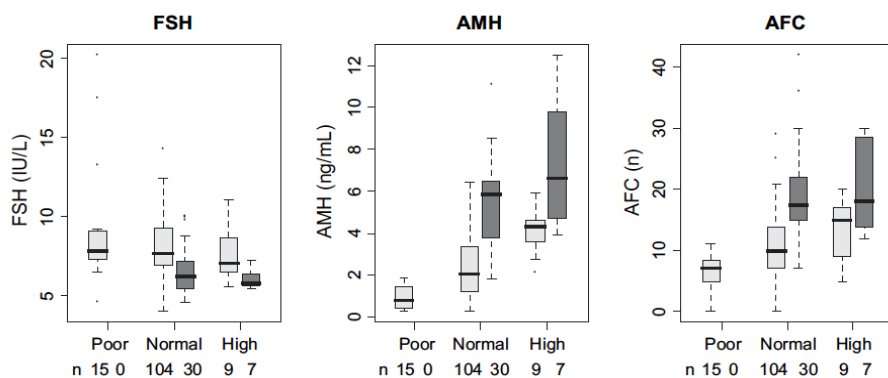


Figura 2

La respuesta a la estimulación ovárica es la respuesta del ovario a la utilización de gonadotropinas exógenas y es diversa de acuerdo a los factores involucrados en el problema de infertilidad. Podemos dividirla en 3 grupos, según la

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

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

La primera vez que se describió el grupo de pacientes “pobres respondedoras” fue en 1983, donde se encontraron niveles bajos de estradiol sérico, una respuesta folicular disminuida y un número disminuido de ovocitos y embriones transferidos. Muchos estudios se han realizado desde entonces pero los resultados no son concluyentes debido a diversos factores involucrados y principalmente a la heterogenicidad de criterios utilizados en todos ellos. Debido a esta circunstancia fue necesario realizar un consenso con el fin de unificar los criterios para definir este grupo de pacientes y llevar a cabo, los estudios necesarios para valorar las estrategias que se utilizan para mejorar los resultados reproductivos. La conclusión de este consenso fue que una paciente “pobre respondedora” es aquella con una incapacidad intrínseca de sus ovarios de responder adecuadamente a la estimulación elegida para ella. Es importante hacer notar que estos criterios no se cumplen cuando realizamos mínima estimulación ovárica (6).

Está determinado que la respuesta ovárica a la utilización de las gonadotropinas endógenas y exógenas, está regulado por la cuenta folicular antral, la cual, a su vez, es altamente influenciada por la edad de la paciente y constituye uno de los factores pronósticos más importantes en los resultados de este tipo de tratamientos, como se muestra en la figura 3 (7). Donde podemos apreciar que el

porcentaje de cancelación y de captura de menos de 4 ovocitos se incrementa a mayor de edad de la paciente.

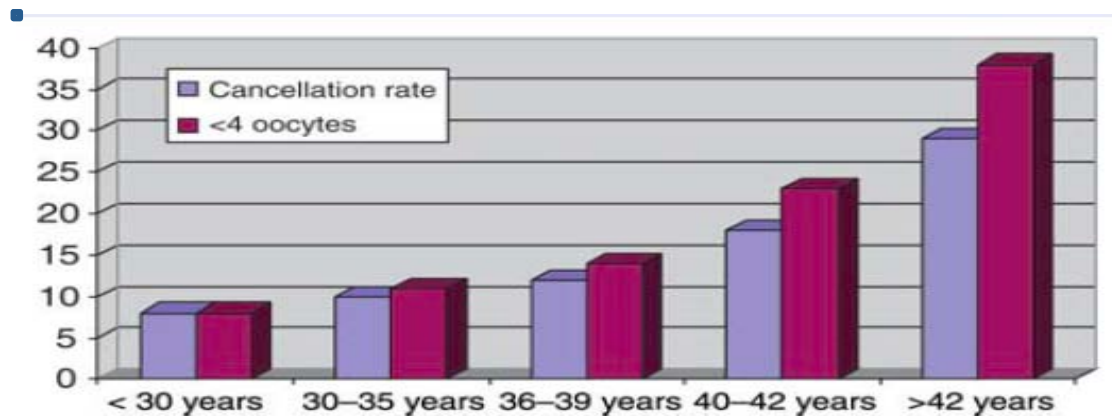


Figura 3. Porcentaje de cancelación por grupo de edad

La prevalencia que se estima de éste problema se estima alrededor de 9 a 24 % (8). Y los resultados reproductivos se esperan entre 17 a 20% de embarazo clínico en este grupo de pacientes.

La gran interrogante se presenta sobre qué hacer cuando el clínico se enfrenta a casos como éstos. Ante esto, se han propuesto diversas estrategias que se han considerado con una posibilidad de mejorar la respuesta como: la utilización de dosis altas de gonadotropinas exógenas, la administración prolongada de gonadotropinas, el uso de los esquemas Flare-up y micro flare-up, el uso adyuvante de LH, homogenización de la cohorte con el uso de estradiol durante la fase lútea previa, uso de antagonista de la GnRH en lugar de agonistas, etc (9,10).

Un ejemplo muy claro de los resultados con las diferentes estrategias utilizadas lo tenemos en la revisión hecha por el Dr. Kyrrou y colaboradores en el 2009, donde analizaron: la utilización de medicamentos o suplementos previos a la estimulación ovárica, diferentes tipos de protocolos utilizados durante la estimulación ovárica y las diferentes técnicas utilizadas para la fertilización en el laboratorio y el día de transferencia (8). A pesar de la falta de uniformidad en los

criterios utilizados en los diversos estudios con los que se evaluaron las estrategias, cabe destacar 3 en los que se muestra una diferencia significativa en los resultados obtenidos.

La primera de ellas es la utilización de Hormona del Crecimiento (GH) durante la estimulación ovárica, aunque no se establece con precisión la dosis con la cuál se muestra mejoría; según los resultados Suikkari y colaboradores (1996) existe un incremento en los nacidos vivos en el grupo donde se administró la hormona del crecimiento en comparación con el grupo placebo (9). Los factores de crecimiento son polipéptidos que regulan la proliferación y la diferenciación celulares, actuando a través de la unión de receptores específicos de la membrana celular; actúan de manera autócrina y parácrina. Los factores de crecimiento insulinoides I (IGF I) y el factor de crecimiento insulinoide II (IGF II) son polipéptidos monocatenarios que contienen tres enlaces disulfuro. El IGF I media las acciones promotoras del crecimiento de la hormona de crecimiento y el IGF II tiene escasa dependencia de la hormona de crecimiento.

La segunda estrategia es con respecto al tipo de protocolo de análogos de la GnRH usado para la estimulación ovárica controlada (protocolo largo de agonista de GnRH, Protocolo corto o Flare Up, Protocolo con antagonista de GnRH). En el 2011 se publicó un meta-análisis por el Dr. Pu y colaboradores sobre las ventajas que tiene la utilización de los protocolos con antagonistas de la GnRH en comparación con el protocolo largo de agonistas de la GnRH donde después de la revisión de diversos artículos relacionados solamente se ha encontrado una diferencia en cuanto a una menor cantidad de días de utilización de gonadotropinas a favor del uso de antagonista. Otros parámetros de respuesta ovárica no se muestran diferencias estadísticas significativas, a pesar de ello, existe una ligera inclinación en cuanto a los embarazos clínicos a favor de la utilización de agonistas de la GnRH (10,11).

Otro protocolo con el cuál los resultados han sido controversiales es la utilización del Flare-up (efecto llamarada) o protocolo corto de los agonistas de la GnRH(10) con el fin de evitar la supresión profunda de los protocolos largos y obtener el beneficio del efecto de secreción intensa de gonadotropinas obtenido con la administración inicial de este grupo de fármacos (10) como lo demuestra esta revisión se obtienen mejores niveles de estradiol sérico al momento de la aplicación de hormona gonadotropina coriónica (hCG), sin embargo, los índices de fertilización y de embarazo no muestran diferencias al compararlo con los protocolos de antagonistas de GnRH.

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

El tercer grupo es sobre la utilización de hormona luteinizante (LH) durante la estimulación ovárica controlada, donde tenemos que los resultados reportados no han sido claros () como lo publica la revisión Cochrane y el Dr Humaidan (14). En ambas revisiones la suplementación de LH en mujeres normo-gonadotrópicas no ofrece ninguna ventaja sobre la utilización de FSHr durante la estimulación ovárica, sin embargo, en el grupo de edad entre 35 a 39 años (las cuales tienen mayores posibilidades de considerarse como pobres respondedoras) se muestra una mejora en los porcentajes de implantación y embarazo clínico (Implantación 33% vs 13% y embarazo clínico 33% vs 22% en favor del grupo donde se llevó a cabo la suplementación).

Un estudio dirigido específicamente al grupo de pobres respondedoras utilizando la suplementación con LH lo reportan últimamente Barrenetxea y cols (2008) donde estudió una población mayor de 40 años “pobres respondedoras” durante su primer ciclo de Fertilización In Vitro (FIV), los resultados no mostraron diferencias significativas en el porcentaje de implantación (8.1%

grupo LH vs 6.8% grupo sin LH) o en el porcentaje de embarazo (23% grupo LH vs 21% grupo sin LH). Como se aprecia la pacientes “pobres respondedoras” se vuelven un tema complejo para el clínico en busca de mejorar el pronóstico reproductivo a pesar de contar con diversas herramientas para lograrlo (12, 13).

Con el uso de hormona de crecimiento existen aún muchas controversias sobre su utilización principalmente la dosis y el tiempo de utilización para poder observar efectos benéficos en la paciente, tomando en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios dosis-dependiente. Por otra parte, aún existen pocos estudios controlados, aleatorizados que centren su atención en este tema.

Planteamiento del problema.

Las pacientes pobres respondedoras constituyen un grupo con múltiples controversias durante los tratamientos de reproducción asistida. Dentro de éstas controversias encontramos las diferentes opciones terapéuticas utilizadas con la finalidad de mejorar los resultados en este grupo de pacientes. En nuestro centro de fertilidad, este grupo de pacientes constituye alrededor del 20% de los ciclos realizados por año y representan un dilema ya que en muchas ocasiones no existe una aceptación adecuada del pronóstico reproductivo, por lo que se ven sometidas a varios intentos de reproducción asistida. Se analizaron los datos de los años 2012 en pacientes pobres respondedoras en la estimulación ovárica con protocolo (Antagonista de GnRH) más utilizado en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey. La búsqueda de estrategias que nos ayuden a mejorar el pronóstico reproductivo se ha vuelto de especial interés para nuestro centro.

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

Hipótesis

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

Objetivo general

Evaluar el impacto de la suplementación con hormona de crecimiento en ciclos de fertilización in vitro en pacientes pobres respondedoras en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey.

Objetivos particulares

Comparar los resultados obtenidos en la estimulación ovárica de pacientes pobres respondedoras con la administración de hormona de crecimiento.

Comparar los porcentajes de embarazo, estimulación y calidad embrionaria, índice de fertilización e implantación en pacientes pobres respondedoras en un ciclo de fertilización in vitro sin suplementación y en pacientes con suplementación con hormona de crecimiento.

Material y Métodos

Diseño de estudio

Estudio comparativo, prospectivo

Universo de estudio

Pacientes que cumplieron con los criterios de pobre respuesta y que se sometieron a ciclos de reproducción asistida y aceptaron la suplementación con hormona de crecimiento en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey en el periodo comprendido de Enero 2012 a Diciembre de 2012.

Metodología

Se incluyeron pacientes que ingresaron al programa de reproducción asistida en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey en el periodo Enero – Diciembre de 2012, con diagnóstico de pobre respondedora, el cuál se realizó se realizó por su médico externo.

Se incluyeron pacientes de Fertilización In Vitro. Se administraron hormona de crecimiento a las pacientes a dosis de 1UI por cada 10 kilos de peso, del día 2 del ciclo menstrual hasta el día previo de la administración de la hormona gonadotropina coriónica humana.

Estimulación ovárica

Se realizó estimulación ovárica controlada utilizando 225 o más UI diarias de

gonadotropinas: Hormona Folículo Estimulante Recombinante (FSHr) y/o Gonadotropina Menopáusica Humana (HMG), de acuerdo al criterio utilizado por el médico tratante. Se realizó monitoreo folicular al 2º día del ciclo menstrual, posteriormente se realizaron evaluaciones el día 7 y 10 del ciclo junto con toma de estradiol sérico respectivamente, para valorar la continuación del procedimiento o su cancelación.

El Antagonista (Cetrotide® 0.25mg/diarios) se inició con esquema fijo en día 5 de estimulación y flexible o cuando el folículo(s) dominante alcanzó un diámetro de 14 mm. La administración de Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) se realizó al tener al menos 2 folículos \geq 17 mm y la aspiración folicular se realizó a las 34 horas de la aplicación de hCG.

Aspiración Folicular y transferencia de embriones

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

Soporte de Fase Lútea

Todas las pacientes se suplementaron según el protocolo establecido en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey, a base de óvulos vaginales de progesterona de 400 mgs diarios. A los 14 días post-transferencia se determinó

la cuantificación sérica de la sub-unidad beta de la gonadotropina coriónica (AXIM Systems de Abbott); se tomó como resultado positivo con niveles mayores de 100 mUI.

Población y Muestra

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

Técnica muestral

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

Cálculo de tamaño muestral

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

Grupos de estudio

Las pacientes incluidas en este estudio se siguieron durante el ciclo de reproducción asistida: el primero con suplementación con hormona de crecimiento (Grupo 1) y el segundo grupo lo constituyen las pacientes sin suplementación (Grupo 2) durante el ciclo de reproducción asistida.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes que se sometieron a ciclos de reproducción asistida y que se hayan clasificado como pobres respondedoras.
- 2.- La pobre respuesta previa se definió como estradiol sérico ≤ 200 pg/ml (día 7) ó ≤ 5 ovocitos recuperados, utilización ≥ 300 UI de gonadotropinas durante en el primer ciclo de estimulación ovárica.
- 3.- Cancelación previa por pobre respuesta durante el primer ciclo de estimulación ovárica controlada para Fertilización In Vitro.
- 4.- Pacientes que cumplan con los requisitos administrativos para Fertilización In Vitro solicitados por el centro de fertilidad IECH, Monterrey.
- 5.- Pacientes que aceptaron ingresar a un ciclo de reproducción asistida con suplementación de hormona de crecimiento durante el ciclo de estimulación ovárica.

Criterios de exclusión

- 1.- Factor masculino severo con cuentas ≤ 5 millones o morfología de Kruger ≤ 4 .
- 2.- Pacientes con antecedente de ooforectomía o cirugía ablativa de ovario.
- 3.- Paciente que no acepten la suplementación con hormona de crecimiento.
- 4.- Pacientes que no acudan o que decidan la cancelación del ciclo debido a situaciones personales.
- 5.- Pacientes con alteraciones del crecimiento endometrial o con antecedentes de miomectomía u alteración endometrial corregida (sinequia, pólipo, etc).

Instrumentos y procedimientos

Análisis

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

Instrumento de recolección

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

Ética

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

Aspectos económicos

La hormona de crecimiento se comercializa por compañías farmacéuticas (PISA y Merck Serono) , el Centro de Fertilidad ofreció la venta el producto con un costo establecido por el IECH.

El costo de la adquisición del suplemento se realizó por parte de los pacientes para la realización del trabajo con recursos económicos del paciente, sin interés de lucro.

Resultados

El estudio fue realizado en el periodo Enero-Diciembre de 2012, donde se incluyeron 130 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron sometidas a ciclo de reproducción asistida en el Centro de Fertilidad IECH, Monterrey; de estas pacientes, 20 se les administró hormona de crecimiento a 110 no se les administró. 4 pacientes del grupo experimental se cancelaron durante el ciclo, 3 por baja respuesta y 1 por colocación inadecuada de medicamento. Del grupo control se cancelaron 6 pacientes por baja respuesta. En la siguiente tabla se observa el promedio de los valores de las características demográficas de la población estudiada (tabla 1).

Tabla 1 Características demográficas.

	<i>Grupo A (si) (20)</i>	<i>Grupo B (no) (130)</i>	<i>P</i>	
<i>Edad</i>	38.2 ±4.16	39.1 ±4.46	.208	NS*
<i>FSH D3</i>	13.3 ±2.88	8.37 ±13.23	.256	NS*
<i>LH D3</i>	5.4 ±2.45	9.44 ±12.80	.169	NS*
<i>Peso</i>	63.7 ±9.49	64.9 ±10.12	.689	NS*
<i>IMC</i>	23.3 ±4.26	24.9 ±4.63	.030	NS*

*NS= No significativo

Podemos observar que el promedio de los parámetros demográficos se observan resultados no estadísticamente significativos, teniendo como tendencia a estar más elevada los niveles de FSH en el grupo de las pacientes tratadas con GH y los valores de IMC ligeramente aumentados en el grupo de las no tratadas. Para evaluar el impacto de la hormona de crecimiento se compararon los resultados obtenidos durante los ciclos de estimulación ovárica, constituyendo el grupo A (hormona de crecimiento) con suplementación y el grupo B (sin hormona) después de terminado el procedimiento. (Tabla 2)

Tabla 2 Características de la estimulación.

	Grupo A (si)	Grupo B (no)	P	
Análogo de la GnRH	Antagonista	Antagonista		
Día de inicio	6.3 ±0.67	5.8 ±0.94	.031	NS*
# Amp. FSHr	36.3 ±8.87	34.9 ±11.58	.617	NS*
Folículos D7	4.9 ±3.00	7.4 ±3.83	.007	ES**
Folículos D10	5.4 ±3.69	8.0 ±5.05	.075	NS*
E₂ D3	50.8 ±19.10	50.6 ±58.99	.658	NS*
E₂ D10	712.3 ±546.89	1599.6 ±1052.44	<.0001	ES**

*NS= No significativo

** ES= estadísticamente significativo

Durante el ciclo de Fertilización In Vitro los resultados de estimulación presentaron resultados estadísticamente significativos para folículos en día 7 y con tendencia ($P .075$) en folículos en día 10, también en estradiol en día 10 a favor del grupo de las no tratadas (grupo B).

En el Tabla 3 se presentan los resultados de la captura de óvulos donde se observan una menor cantidad de días al momento de la aspiración para las pacientes del grupo A (9.5 vs 12.2) pero se observa una mayor cantidad de óvulos totales (4.9 vs 10), ovocitos MII (3.7 vs 8.8) y fertilización (2.1 vs 5.5) a favor de las pacientes no tratadas (grupo B).

Tabla 3 Resultados de la captura de óvulos y laboratorio.

	Grupo A (si)	Grupo B (no)	P	
Día de aspiración	9.5 ±5.86	12.2 ±1.36	< .0001	ES**
Ovocitos totales	4.9 ±4.25	10 ±5.33	< .0001	ES**
Ovocitos MII	3.7 ±3.48	8.8 ±5.17	< .0001	ES**
Fertilización	2.1 ±2.00	5.5 ±4.03	.0002	ES**
% de Fertilización	59	59.9	.769	NS*
% de Calidad embrionaria	51.6	72.5	.049	NS*
% de Implantación	10	16	.403	NS*
Prueba de embarazo (+)	10	21.8	.226	NS*

*NS= No significativo

** ES= estadísticamente significativo

El porcentaje de fertilización fue el mismo (59 vs 59.9), el porcentaje de calidad embrionaria (51.6 vs 72.5) y de implantación (10 vs 16) no fueron estadísticamente significativos, sin embargo presentan una tendencia a estar a favor del grupo de las no tratadas y en cualquiera de los dos casos están muy bajas a las reportadas en la literatura.

Si filtramos y analizamos a las pacientes de ambos grupos realizando un corte en la FSH < de 10, no se ven diferencias en los grupos y son similares a los resultados ya presentados. (Tabla 4)

Tabla 4 con resultados filtrando valores de niveles de FSH < 10.

FSH <10	Grupo 1 (si)	Grupo 2 (no)	P	
Edad	38.4 ±4.93	39.9 ±4.37	.246	NS*
Peso	65.2 ±10.20	64.7 ±9.72	.882	NS*
IMC	24.15 ±4.76	24.4 ±4.89	.860	NS*
Folículos D10	6.07 ±3.38	8.22 ±4.82	.121	NS*
E₂ D10	922 ±507.34	1688 ±1050.08	.009	ES**
Ovocitos totales	5.86 ±4.45	10.19 ±5.37	.006	ES**
Ovocitos MII	4.29 ±3.73	8.86 ±5.30	.003	ES**
Fertilización	2.71 ±2.09	5.48 ±3.84	.011	ES**
% fertilización	65.03	60.50	.587	ES**
% implantación	12.5	10.65	.829	ES**
% calidad embrionaria	59.4	76.2	.122	NS*
PIE	14.29	15.63	.901	NS*

*NS= No significativo

** ES= estadísticamente significativo

Si se realiza un segundo filtro, haciendo un corte por edad y tomando a las pacientes < de 38 años, no se ven diferencias en los grupos y en números netos las pacientes tratadas presentan peores resultados. (Tabla 5)

Tabla 5 con resultados filtrando valores por edad < de 38 años.

< de 38a	Grupo 1 (si)	Grupo 2 (no)	P	
Edad	34.8 ±2.44	33.9 ±4.16	.539	NS*
Peso	59.3 ±7.19	62.39 ±9.16	.334	NS*
IMC	21.39 ±3.02	24.51 ±3.19	.025	ES**
Folículos D10	6.3 ±4.16	8.48 ±5.71	.269	NS*
E₂ D10	657.10 ±509.01	1533.39 ±1230.58	.035	ES**
Ovocitos totales	5.5 ±4.16	10.8 ±6.37	.019	ES**
Ovocitos MII	4.8 ±4.10	9.79 ±5.45	.011	ES**
Fertilización	2.2 ±1.87	5.15 ±3.92	.274	NS*
% fertilización	52.9	52.2	.947	NS*
% implantación	12.5	21.1	.562	NS*
% calidad embrionaria	55	72.1	.229	NS*
PIE	10	24.24	.343	NS*

*NS= No significativo

** ES= estadísticamente significativo

Discusión

Nuestro objetivo fue evaluar si existen cambios en los parámetros de respuesta ovárica, calidad ovocitaria, fertilización y embarazo en pacientes pobres respondedoras suplementándolas con hormona de crecimiento con una dosis de 1UI por cada 10 kilos de peso, ya que ésta ha demostrado cambios en algunos de los parámetros mencionados.

No se encontró que la suplementación con hormona de crecimiento haya incrementado el número de ovocitos de una manera que las pacientes no fueran consideradas como pobres respondedoras (4.2 vs 10). Tampoco obtuvimos un porcentaje mayor de ovocitos maduros (3.7% vs 8.8%), mayor porcentaje de fertilización (2.1% vs 5.5%) y mayor porcentaje de embriones de buena calidad transferidos (51.6% vs 72.5%) resultados que no son compatibles con los reportados por los estudios publicados(Dominique M.D. 2011, Beda W. 1997, Susan Sugaya M.D. 2003) Los mismos resultados se observaron al momento de realizar el análisis de acuerdo a la edad (< de 38 años) y por valores hormonales de FSH(< de 10) los cuales presentaron los mismos resultados ya mencionados.

El porcentaje de cancelación se ve aumentado en el grupo con suplementación (20% vs 5.4%) quizá por el bajo tamaño de muestra o el tipo de paciente seleccionado. El porcentaje de embarazo mostró una discreta inclinación en favor del grupo que no estaba con suplementación (10% vs 21.8%) no presento diferencia significativa por poco tamaño de muestra.

No se pudo corroborar el probable efecto benéfico de la suplementación con hormona de crecimiento que se presenta al incrementar las concentraciones de factor de crecimiento similar a insulina dentro de los folículos.

Conclusiones

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

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

Otro aspecto que merece la atención derivado de este trabajo es la falta de estandarización de los protocolos y criterios de diagnóstico utilizados en los casos de las pobres respondedoras. Existe una gran variedad de protocolos según el tipo de antagonista, dosis de gonadotropinas, así como en la logística de monitoreos, determinaciones séricas, etc. Como también la manera de indicar la hormona de crecimiento en esas paciente pobre respondedoras en las cuales se debe de indicar como protocolo establecido y que no exista una limitación y un sesgo al analizar los datos obtenidos.

Es necesario aumentar el tamaño de muestra y realizar otros estudios para explorar otros beneficios potenciales con el uso de hormona de crecimiento.

Anexos

Anexo A: Formulario de Consentimiento Informado

Título del Estudio:

Suplementación con hormona de crecimiento previo a Fertilización In Vitro en pacientes baja respondedoras.

Autores: Galindo-Martínez Eugenio Alfredo, Obeso Montoya Iram, Santos Haliscak Roberto, Méndez Daniel

- **Objetivo del Estudio:** evaluar el impacto de la suplementación con hormona de crecimiento antes de una fertilización in vitro en pacientes pobres respondedoras con un procedimiento previo
- **Metodología:** Se suplementará 1 UI de hormona de crecimiento durante el ciclo de estimulación previas a un tratamiento de fertilización in vitro a pacientes clasificadas como bajas respondedoras.
- **Molestias y Acontecimientos Adversos:** Durante la suplementación no esta reportado efectos colaterales con las dosis administradas ni con la duración del tratamiento.
- La participación en el estudio es de naturaleza voluntaria y de ninguna manera el no participar en el mismo va a generar cambios en la relación medico paciente o en el tratamiento pertinente.
- El cuerpo médico del Instituto de Estudios de la Concepción Humana (IECH) tendrá acceso a mi expediente clínico durante la realización del estudio.
- En caso de dudas o preguntas podrá contactar a Dr. Eugenio Alfredo Galindo Martínez teléfono: 8180183642

Yo _____ IFE _____

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

He podido hacer preguntas del estudio.

He recibido suficiente información sobre estudio.

He hablado con _____.

Comprendo que mi participación es voluntaria en este estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Presto libremente mi información para participar en el estudio.

Firma de la Participante: _____.

Bibliografía

1.- Beda W. Hartmann, M.D. Johannes C. Huber, M.D. Sylvia Kirchengast, Ph.D. Gabor Soregi, M.D Alexander E. Albrecht, M.D. Effect of hormone replacement therapy on growth hormone stimulation in women with premature ovarian failure, *Fertility and sterility*, Vol. 68, No. 1, July 1997.

2.- Toshiaki Taketani, M.D., Yoshiaki Yamagata, M.D., Ph.D., Akihisa Takasaki, M.D., Ph.D., Aki Matsuoka, M.D., Ph.D., Hiroshi Tamura, M.D., Ph.D. and Norihiro Sugino, M.D., Ph.D. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 on progesterone production in human luteinized granulosa cells, *Fertility and Sterility* Vol. 90, No. 3, September 2008.

3.- Dominique de Ziegler, M.D.,^a Isabelle Streuli, M.D.,^{a,b} David R. Meldrum, M.D.,^c and Charles Chapron, M.D.,^{a,b} "The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders, *Fertility and Sterility*" Vol. 96, No. 5, November 2011.

4.- Steiner A. Clinical Implications of Ovarian Reserve Testing. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2009;64(2): 120-128.

5.- ESHRE working group on poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26(7):1616-1624.

6.- Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73:667-76.

7.- Rene Frydman MD. Poor responders: still a problem. *Fert Steril* 2011; 96(5):1057.

8.- Kyrrou D et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fert Steril* 2009; 91(3):749-66.

9.- Suikkari A, MacLachlan V, Koistinen R, Seppala M, Healy D. Double-blind Placebo controlled study: human biosynthetic growth hormone for assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1996;65: 800-5.

10.- Pu Danhua, Wu Jie, Liu Jiayin. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Human Reproduction* 2001;26(10):2742-49.

11.- Duffy JMN, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A, Growth hormone for in vitro fertilization, *The Cochrane Collaboration* and published in *The*

Cochrane Library 2010, Issue 11

12.- Eric S. Surrey, M.D., and William B. Schoolcraft, M.D., Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques, *Fertility and sterility* Vol. 73, NO. 4, April 2000

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

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

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