



Indicación de hormona de crecimiento en ciclos de fertilización in vitro

Santibáñez-Morales A,¹ Durán-Boullosa E,² Colín-Licea EO²

Resumen

ANTECEDENTES: la estimulación ovárica es la piedra angular de los tratamientos para infertilidad porque origina el desarrollo multifolicular, con lo que aumenta la probabilidad de concepción. En ciclos de fertilización in vitro la pobre respuesta ovárica condiciona malos resultados. Para el tratamiento de las pacientes con pobre respuesta se han propuesto diversas estrategias, entre ellas, la hormona de crecimiento.

OBJETIVO: reportar los resultados de ciclos de fertilización in vitro con hormona de crecimiento y revisar la bibliografía al respecto.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio de serie de casos, efectuado de enero de 2013 a mayo de 2015 en pacientes del Centro de Reproducción PROCREA de la Ciudad de México con diagnóstico de pobre respuesta, con criterios de inclusión apegados a los del consenso de Bolonia, ciclos en fresco, protocolo de estimulación *flare up*, aplicación de hormona de crecimiento como adyuvante, ciclos de estimulación (captura ovocitaria, transferencia embrionaria y prueba de embarazo) y expedientes completos. Para el análisis estadístico se utilizaron medias y porcentajes.

RESULTADOS: se reunieron 40 casos que cumplieron los criterios de inclusión. Las características clínicas basales medidas fueron: edad de 39.1 ± 2.1 años e IMC promedio de: $24.6 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$. Dosis total de gonadotropinas: $2128.67 \pm 1078.91 \text{ UI}$, ovocitos capturados y fertilizados: 7.1 ± 4.0 y 5.4 ± 2.8 , respectivamente. Tasa de fertilización: 76.3% y de embarazo bioquímico: 59.5%.

CONCLUSIONES: se carece de evidencia suficiente para recomendar de manera universal la aplicación de hormona de crecimiento en ciclos de estimulación ovárica en pacientes sin riesgo; sin embargo, en pacientes mayores de 40 años, o con factores de riesgo, la administración de hormona de crecimiento parece mejorar la calidad ovular y, por ende, las tasas de fertilización, calidad embrionaria y embarazo clínico.

PALABRAS CLAVE: estimulación ovárica, hormona de crecimiento, fertilización in vitro, pobre respuesta ovárica, infertilidad.

¹ Coordinador médico.

² Médico asociado.

Centro de Reproducción PROCREA.

Recibido: marzo 2016

Aceptado: junio 2016

Correspondencia

Dr. Esteban Durán Boullosa

edb83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Este artículo debe citarse como: Santibáñez-Morales A, Durán-Boullosa E, Colín-Licea EO. Indicación de hormona de crecimiento en ciclos de fertilización in vitro. Ginecol Obstet Mex 2015 sept;84(9):567-572.

Ginecol Obstet Mex. 2016 September;84(9):567-572.

Use of growth hormone for in vitro fertilization

Santibáñez-Morales A,¹ Durán-Boullosa E,² Colín-Licea EO²

Abstract

BACKGROUND: Ovarian stimulation is the cornerstone in fertility treatments, it produces multifolicular development and in consequence, a greater pregnancy rate. Poor responder patients have bad outcomes in IVF, several medical approaches have been proposed in managing these patients, including Growth Hormone.

OBJECTIVE: To report our results with the use of growth hormone and review published data.

MATERIALS AND METHODS: Case series conducted from January 2013 to May 2015 in patients to Centro de Reproducción PROCREA, Mexico City, poor responders according to the criteria of consensus Bologna cycles in fresh stimulation protocol Flare up, application of growth hormone as adjuvant, complete cycles of stimulation (stimulation, oocyte capture, and embryo transfer pregnancy test) and complete records. For statistical analysis, averages and percentages were used.

RESULTS: 40 cases were analyzed. Age and BMI were 39.1 ± 2.1 years and $24.6 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$, respectively. Total gonadotrophin dose was $2128.6 \pm 1078.9 \text{ UI}$, retrieved oocytes and fertilized eggs were 7.1 ± 4.0 y 5.4 ± 2.8 respectively. Fertilization rate was 76.3% and pregnancy rate was 59.5%.

CONCLUSION: There is insufficient evidence for prescribing GH in all patients requiring IVF, nevertheless, in poor responder patients, there seems to be an improvement in egg quality leading to better fertilization and pregnancy rate, with no adverse effects.

KEY WORDS: Ovarian stimulation; Growth hormone; In vitro fertilization

¹ Coordinador médico.

² Médico asociado.

Centro de Reproducción PROCREA.

Correspondence

Dr. Esteban Durán Boullosa
edb83@hotmail.com

ANTECEDENTES

La estimulación ovárica es la piedra angular de los tratamientos para infertilidad porque induce el desarrollo y la maduración de varios folículos, con lo que aumenta la probabilidad de concepción. A pesar del progreso actual en estos tratamientos, algunas pacientes no reaccionan

favorablemente al tratamiento farmacológico. Hay reportes que informan una incidencia de pobre respuesta de entre 9 a 24% en mujeres que reciben estimulación ovárica.¹

La primera descripción de la pobre respuesta ovárica apareció hace unos 30 años; desde entonces se han publicado cientos de trabajos



que han tratado de describir este problema que condiciona malos resultados en los ciclos de fertilización in vitro; hay datos que reportan aumento en la tasa de aborto espontáneo en estas pacientes.² Con frecuencia, estos estudios arrojan resultados heterogéneos e incluyen pocas pacientes.³ En 2010 se organizó un grupo de trabajo en Bolonia, Italia, convocado por la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE), con el propósito de conseguir la unanimidad para la definición y diagnóstico de pacientes con pobre respuesta ovárica.²

La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología propone los siguientes criterios diagnósticos:

Coexistencia de al menos dos de las siguientes tres características:

- a. Edad avanzada (mayor de 40 años) o cualquier otro factor de riesgo para pobre respuesta ovárica.
- b. Un ciclo previo de estimulación ovárica (menos de tres ovocitos con un protocolo de estimulación convencional).
- c. Una prueba de respuesta ovárica alterada (conteo folicular antral menor a 5 a 7 folículos o concentraciones de hormona antimülleriana menores de 0.5-1.1 ng/mL).

Los factores de riesgo son: anomalías cromosómicas estructurales o numéricas, mutaciones de genes específicos (por ejemplo, monosomía X, síndrome X frágil), secuelas de enfermedad pélvica inflamatoria por *Chlamydia*, endometriosis severa, antecedente de cistectomía ovárica y quimioterapia con agentes alquilantes.²

Para el tratamiento de las pacientes con pobre respuesta se han propuesto diversas estrategias con diferentes agentes adyuvantes al esquema de estimulación ovárica, entre ellos: agonistas

de la GnRH, cebado en ciclo previo mediante anticonceptivos orales combinados junto con estradiol oral, metformina, dexametasona, gonadotropina coriónica humana, ácido acetilsalicílico, agonistas de dopamina, andrógenos y hormona de crecimiento.⁴

En estudios clínicos e in vitro existe evidencia de que en el adulto, la hormona de crecimiento estimula al ovario, no solo mediante el incremento de la producción de IGF-1 (Insulin like Growth Factor 1) en el hígado, sino a través de la estimulación directa en la gónada. El IGF-1 puede modular la acción de las gonadotropinas hipofisiarias en el ovario y es un productor activo de la esteroidogénesis en las células de la granulosa ovárica.⁵

La hormona de crecimiento tiene una actividad importante en las primeras etapas del desarrollo folicular y un gran efecto estimulador en la formación del folículo secundario; además, in vitro mejora la morfología folicular. Está demostrado que el tratamiento con hormona de crecimiento tiene efectos importantes en todas las etapas del desarrollo folicular, y en el folículo antral tiene los siguientes efectos: mayor producción de progesterona y estradiol, aumento de la sensibilidad a las gonadotropinas, mejor viabilidad ovocitaria, estimula la dominancia folicular, el desarrollo multifolicular y el aumento de los receptores de LH en la teca.⁶ La hormona de crecimiento puede indicarse para potenciar los efectos de las gonadotropinas exógenas al regular la producción de IGF-1 en las células de la granulosa.⁷ Con base en estas premisas y en trabajos realizados⁸ se inició el tratamiento para pobres respondedoras con hormona de crecimiento suplementaria.

El objetivo de este ensayo es reportar los resultados de ciclos de fertilización in vitro con hormona de crecimiento y efectuar una revisión de la bibliografía.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de serie de casos, efectuado de enero de 2013 a mayo de 2015 en pacientes del Centro de Reproducción PROCREA de la Ciudad de México con diagnóstico de pobre respuesta. *Criterios de inclusión:* pacientes con respuesta pobre a la estimulación ovárica según los criterios del consenso de Bologna, ciclos en fresco, protocolo de estimulación *Flare up*, hormona de crecimiento como adyuvante, ciclos de estimulación completos (estimulación, captura ovocitaria, transferencia embrionaria y prueba de embarazo) y expedientes completos. En todas las pacientes se efectuó el estudio de infertilidad por factores. En el mes previo al ciclo de estimulación ovárica se inhibió el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO) con anticonceptivos orales (etinilestradiol 30 mg-levonorgestrel 150 mg) y se cuantificó el perfil hormonal basal (LH, FSH y estradiol). Luego de corroborar la inhibición del eje hormonal se inició la administración de gonadotropinas con un esquema combinado de FSHr y menotropinas urinarias en una relación 2:1, con dosis máxima de 300 UI diarias en el día 2 del ciclo. Se realizó el seguimiento folicular y la cuantificación de las concentraciones de LH, estradiol y FSH, de manera seriada, cada 3 días. La dosis diaria de gonadotropinas se ajustó conforme a los hallazgos, hasta el día de la aplicación de HGC (Ovidrel®, Merck. Coriogonadotrofina alfa 250 µg), misma que se realizó al contar con tres o más folículos de 18 mm.

Se utilizó el protocolo *Flare up* con agonista de GnRH (Lucrin®, Abbott. Leuprolide 5 mg/mL) a la dosis de 1 mg al día comenzando el primer día de la menstruación, reduciendo esta dosis a 0.5 mg diarios al cuarto día y continuando esta dosis hasta el día del disparo. La hormona de crecimiento (Saizen®, Merck. Somatropina 8 mg) se administró por vía subcutánea a la dosis de 8 mg divididos en seis dosis para aplicación en días alternos, cada una; se inició el día de la primera

dosis de gonadotropinas hasta el día del disparo con HGC. La captura ovular se efectuó 36 horas después de la aplicación de la HGC y después la FIV o ICSI según el factor de infertilidad. La transferencia embrionaria en estadio de embrión se hizo en día 3 o blastocisto, de acuerdo con la decisión del médico tratante y el embriólogo. El soporte de la fase lútea se inició con 200 mg de progesterona micronizada y 2 mg de estradiol cada 8 horas. La prueba de embarazo se realizó a los 12 días posteriores a la transferencia.

Las variables estudiadas fueron: dosis total de gonadotropinas, ovocitos capturados, ovocitos fertilizados, tasas de fertilización y de embarazo bioquímico. Para el análisis estadístico se utilizaron medias y porcentajes.

RESULTADOS

Posterior a la revisión de expedientes se obtuvieron 47 casos que cumplieron los criterios de inclusión. Las características clínicas basales medidas fueron: edad 39.1 ± 2.17 años, factor de infertilidad e IMC promedio 24.6 ± 2.8 kg/m² (Cuadro 1). Todas las pacientes reunieron los criterios para el diagnóstico de baja respuesta, con apego a los criterios de Bologna.

La dosis total de gonadotropinas fue de 2128.67 ± 1078.91 UI, y la cantidad de ovocitos capturados 7.1 ± 4.0 y fertilizados 5.48 ± 2.87 .

Cuadro 1. Edad, índice de masa corporal y factor de infertilidad

Grupo 1 Estimulación con GH	
Edad (años)	39.1 ± 2.1
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.6 ± 2.8
Factor de Infertilidad	Factor endocrino-ovárico: 32% Factor tuboperitoneal: 35% Factor masculino: 33%

Nota: los valores se expresan en promedio ± desviación estándar o porcentajes.



La tasa de fertilización fue de 76.3% y la de embarazo bioquímico de 59.5% (Cuadro 2).

No hubo casos de síndrome de hiperestimulación ovárica ni de complicaciones relativas a la estimulación, captura ovocitaria o transferencia embrionaria.

DISCUSIÓN

Los resultados de ciclos de estimulación con hormona de crecimiento como adyuvante son contradictorios. Un estudio retrospectivo efectuado por Zhi-Ping y su grupo⁹ encontró mayor cantidad de ovocitos capturados y fertilizados y mayor tasa de embarazo (18.2 vs 7.9% $p=0.56$) en el grupo tratado con hormona de crecimiento, aunque sin significación estadística; la tasa de embarazo reportada en nuestra revisión fue de 59.5%.

Hazout y sus coautores,¹⁰ de igual manera, en un estudio retrospectivo de casos y controles, reportaron mayor dosis total de gonadotropinas en el grupo de hormona de crecimiento, mayor cantidad de ovocitos capturados y tasa más alta de embarazo (25.7 vs 18.8% $p=0.01$) en el grupo de hormona de crecimiento. El trabajo efectuado por Yovich y su equipo,¹¹ de carácter retrospectivo, comunicó mejores tasas de implantación y embarazo en el grupo de hormona de crecimiento; sin embargo, utilizaron criterios diferentes a los de Bologna para seleccionar a las mujeres con respuesta pobre.

Cuadro 2. Resultados

Dosis total de gonadotropinas (UI)	2128.67 ± 1078.91
Ovocitos capturados	7.19 ± 4.09
Ovocitos fertilizados	5.48 ± 2.87
Tasa de fertilización	76.3%
Tasa de embarazo	59.5%

Nota: los valores se expresan en promedio ± desviación estándar o porcentajes

La revisión de estudios prospectivos, revisiones sistemáticas y metanálisis arrojó hallazgos similares. Un metanálisis llevado a cabo en 2009 por Kyrou y su grupo,¹² que revisó 22 estudios, comunicó mayor tasa de embarazo en curso (razón de momios 5.22 (IC 95%: 1.09-24.99), con intervalos de confianza muy cercanos a la unidad, con significación clínica incierta. La revisión sistemática Cochrane⁴ encuentra mayor tasa de recién nacido vivo y de embarazo clínico (razón de momios de 5.39 e IC95%: 1.89-15.35 y razón de momios de 3.28 IC95%: 1.74-6.2, respectivamente) solo en mujeres con pobre respuesta ovárica, aunque no se puede especificar qué subgrupo de estas pacientes es el que se beneficia del tratamiento.

Por último, una revisión de la bibliografía que incluyó tres metanálisis y 10 ensayos clínicos concluyó mayor tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo a favor del uso de hormona de crecimiento, en mujeres mayores de 40 años.⁵

En los casos estudiados en este ensayo para estimulación con protocolo *flare up* se parte del principio de aprovechar el aumento inicial de las gonadotropinas hipofisiarias con la administración del agonista de GnRH para mejorar la estimulación del folículo ovárico al principio del ciclo. En una revisión Cochrane de intervenciones para mujeres con pobre respuesta ovárica,⁶ las comparaciones con protocolo *flare up* vs agonista largo demostraron menor tasa de cancelación (8.13 IC 95%: 1.57-41.93) en el primer grupo y no se encontró mejoría en ninguna otra variable estudiada. En un estudio de Schoolcraft⁷ se utilizó *flare up* con hormona de crecimiento y se reportó una tasa media de fertilización de 51 ± 9%.

Los resultados de nuestro trabajo van de la mano con lo asentado en la bibliografía, con tasas de

fertilización (76.3%) y de embarazo bioquímico (59.5%) muy adecuadas para este tipo de pacientes. De igual manera, el número promedio de ovocitos capturados (7.1 ± 4) fue mayor al esperado para estas pacientes (3 o menos por criterios de Bologna).

CONCLUSIONES

El grupo de pacientes con pobre respuesta ovárica tiene condiciones diversas que influyen en la gran heterogeneidad de los hallazgos de los diversos estudios. Aún no se cuenta con evidencia de suficiente fuerza como para recomendar de manera universal la aplicación de hormona de crecimiento en ciclos de estimulación ovárica en la paciente sin riesgo. Sin embargo, en las pacientes mayores de 40 años, o con factores de riesgo, la administración de hormona de crecimiento al parecer mejora las tasas de fertilización y embarazo clínico; debido a su seguridad farmacológica en este grupo de pacientes su indicación es adecuada. Se requieren más estudios con asignación al azar, con mayor cantidad de pacientes, para obtener información de mayor nivel de evidencia.

REFERENCIAS

1. Polyzos N, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertility and Sterility*. 2011; 96(5):1058-1068.
2. Haadsma M, Groen H, Mooij TM, Burger C, Broekmans F, Lambalk C, et al. Miscarriage risk for IVF pregnancies in poor responders to ovarian hyperstimulation. *Reproductive Biomedicine Online* 2010;20:191-200.
3. Ferraretti A.P., La Marca A, Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction* 2011;26(7):1616-1624.
4. Duffy J, Ahmad G, Mohitiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. Cochrane database of systematic reviews 2010, I.
5. de Ziegler D, Strul I, Meldrum D, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertility and Sterility*. 2011; 96(5): 1069: 1076.
6. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MPR, Bhattacharya S. Interventions for poor responders to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilization (IVF). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No. CD004379.DOI:10.1002/14651858.CD004379.pub3.
7. Schoolcraft W, Schenker T, Gee M, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a micro dose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997;67(1):93-97.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.