



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**Eficacia de la hormona de crecimiento como
adyuvante en hiperestimulación ovárica para
aumentar la tasa de embarazo clínico, en mujeres
con baja respuesta ovárica en un ciclo previo de
FIVTE**

TESIS

**Para obtener el título de:
SUBESPECIALISTA EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DR. CARLOS RODOLFO FERNÁNDEZ MEJÍA

**DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DR. ÁLVARO SANTIBAÑEZ MORALES
DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS**



MÉXICO, D. F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TÍTULO DE TESIS:

Eficacia de la hormona de crecimiento como adyuvante en hiperestimulación ovárica para aumentar la tasa de embarazo clínico, en mujeres con baja respuesta ovárica en un ciclo previo de FIVTE



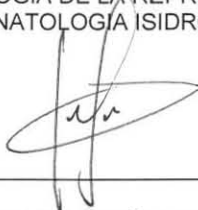
DR. RODRIGO AYALA YÁÑEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ

SUBDIRECTOR DE MEDICINA REPRODUCTIVA Y PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. ÁLVARO SANTIBAÑEZ MORALES
DIRECTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DR. ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

TABLA DE CONTENIDO

SINTESIS.....	4
ABSTRACT.....	5
DEDICATORIA.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXOS.....	23

SINTESIS

INTRODUCCIÓN: Las mujeres “pobres responderas” representan un grupo con mal pronóstico reproductivo, a pesar de los distintos manejos utilizados. Se reporta que el uso de Hormona de crecimiento (HC) mejora la tasa de embarazo, y la de nacidos vivos. Sin embargo, no hay recomendaciones concluyentes, debido a la heterogeneidad de los ensayos realizados. Presentamos resultados iniciales de nuestra experiencia con HC en dos centros de reproducción asistida.

OBJETIVO PRINCIPAL: Evaluar la eficacia de HC en mujeres con baja respuesta en ciclo previo de FIVTE, que cumplen con los criterios de pobre respondedora.

MATERIAL Y MÉTODOS: Mujeres con ciclo previo de estimulación con baja respuesta y/o criterios de ESHRE (Bologna 2011) de pobre respondedora. Se incluyen en dos grupos: Grupo A: protocolo FLARE. Grupo B: FLARE + HC 8 UI en días alternos.

RESULTADOS: En el grupo con HC se incrementó de manera significativa el número de ovocitos capturados y fertilizados, así como la de embriones transferidos y la tasa de embarazo clínico ($p \leq 0.001$). La tasa embarazo en este grupo fue de 40%. No se registraron embarazos en el grupo A (FLARE).

CONCLUSIÓN: La hormona de crecimiento mejora la respuesta a la estimulación ovárica, e incrementa la tasa de embarazo clínico, en mujeres pobres respondedoras, con dosis de 8UI en días alternos. Aún no podemos establecer recomendaciones debido al tamaño de nuestra muestra, por lo que debemos incrementar el número de casos.

ABSTRACT

BACKGROUND: “Poor responders” is a group associated with poor reproductive prognosis, despite different treatments. Several authors have used growth hormone (GH), increasing pregnancy and live birth rates. However, we have no conclusive recommendations, due to the heterogeneity of the sample included. We present initial results of a prospective study.

METHODS: Poor responders in a previous cycle of ovarian stimulation (ESHRE-Bologna Consensus, Italia, 2011) were included in two groups: A: Flare protocol. Group B: Flare + GH (8 UI).

OUTCOMES: Group B significantly increased number of retrieved and fertilized oocytes, as embryos transferred ($p < 0.001$). The pregnancy rate in this group was 40% Vs no pregnancies in group A (Flare).

CONCLUSION: GH improves ovarian response and pregnancy rates, using 8 UI on alternate days. Still we can't recommend optimal doses, but our study is still going on, so in future reports, we expect to make some new recommendations.

DEDICATORIA

A Karly,

Para ti... mi mayor y mejor motivo para superarme día con día.

AGRADECIMIENTOS

La realización del presente estudio no habría sido posible sin la orientación del Dr. Álvaro Santibáñez Morales, Director de tesis, así como de nuestro asesor metodológico, Dr. Enrique Reyes Muñoz; todos coordinados por nuestro Sub-Director de Medicina Reproductiva y Profesor Titular del Curso de Especialización en Biología de la reproducción humana, Dr. Julio de la Jara Díaz.

A nuestros médicos adscritos del servicio de Infertilidad y Reproducción Asistida del INPer, así como a mis compañeros del curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana, por el esfuerzo y empeño diario en la atención de nuestras pacientes.

Mencionar también la valiosa participación de nuestra Bióloga del Laboratorio de Reproducción Asistida, Biol. Eva Vega Hernández, y de todo el personal a su cargo, claves en el accionar diario de nuestro servicio.

De igual forma, agradecemos la labor del personal de enfermería del servicio de Reproducción Asistida, Lic. en Enf. Araceli y Paty, del INPer, por su cooperación y atención con nuestras pacientes.

Finalmente, agradecer el apoyo que he recibido de todos aquellos que formamos parte de este Instituto, nuestro querido INPer.

Gracias

INTRODUCCIÓN

A pesar de que cada folículo en crecimiento tiene inicialmente el mismo potencial para alcanzar una maduración total, sólo presentaran desarrollo aquellos en los que el nivel de Hormona Folículo Estimulante (FSH) supera el umbral de respuesta. Por ello, la presencia de FSH es un requisito indispensable en el desarrollo de folículos antrales, actuando como factor de supervivencia, y posteriormente, para la selección del folículo dominante.¹

La estimulación ovárica es un componente clave en las técnicas de reproducción asistida. Existen diferentes protocolos de estimulación, pero luego de casi 20 años de experiencia mundial, se ha demostrado que el protocolo “Flare” puede mejorar la respuesta en pacientes con baja reserva.^{2,3} Con la administración de análogos de GnRH de forma continua, se provoca una liberación inicial de gonadotrofinas denominado efecto “Flare-up”, seguido de un bloqueo reversible de la liberación de FSH y Hormona luteinizante (LH). Su principal indicación en los programas de reproducción asistida radica en evitar el pico prematuro de LH y la subsecuente luteinización del folículo, evento presente hasta en un 20% de los ciclos de FIVTE, el cual altera directamente los resultados del mismo.^{2,3,4}

A nivel mundial, la prevalencia estimada de mujeres definidas como “pobres responderas” es de 9-24%.^{5,10} Este grupo de pacientes presentan resultados inadecuados, tanto en número de folículos maduros, como en el número de ovocitos

capturados, número de embriones a transferir, y en consecuencia, una tasa de embarazos clínicos y nacidos vivos subóptima. Los factores predisponentes asociados a una baja respuesta ovárica mencionados en la literatura mundial son: edad mayor de 40 años, niveles elevados de FSH en fase folicular temprana, niveles bajos de Hormona anti-mülleriana, conteo de folículos antrales bajo, y fracaso en la prueba de estimulación con agonista de GnRH.⁶ Sin embargo, existe una gran controversia en cuanto a la definición, así como en el manejo óptimo para este grupo de pacientes. Por esta razón, se llevó a cabo un Consenso en Bologna, Italia, en el 2011, definiendo como “pobre respondedora” a aquella que presente al menos dos de los siguientes criterios:⁷

1. Edad materna mayor a 40 años o presencia de algún factor de riesgo para pobre respuesta (cirugía ovárica, endometriosis severa, resección de un ovario).
 2. Antecedente de un ciclo previo con desarrollo de 3 o menos ovocitos con protocolo convencional de estimulación (mayor a 150 UI Gonadotropinas por día).
 3. Prueba de reserva ovárica alterada previo a la estimulación (conteo antral folicular (AFC) de 5 a 7, cuantificación de hormona Anti-mülleriana (AMH) menor a 0.5 ng/ml).
- El antecedente de 2 ciclos previos con estimulación ovárica a dosis máxima, en menores de 40 años, también se considera criterio diagnóstico.

Con el afán de mejorar tanto la respuesta ovárica, así como la calidad ovocitaria, la tasa de implantación y la tasa de embarazo, se han realizado múltiples ensayos

clínicos con diversos fármacos, incluyendo testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA) transdérmica, inhibidores de aromatasa, LH y HCG recombinante, entre otros. Con el uso de estos, se pretende incrementar las concentraciones intra-ováricas de andrógenos, mejorando la respuesta a la estimulación con gonadotrofinas. Sin embargo, los resultados son controversiales, debido a que el número de pacientes incluidas en los estudios no se considera suficiente para establecer conclusiones⁵. Así mismo, se han establecido diferentes esquemas de estimulación ovárica, variando en cuanto a tipo y dosis de gonadotrofinas exógenas, así como en el uso de antagonista o agonista de GnRH. Aunque algunos autores mencionan que no existe diferencia entre los diferentes protocolos,⁸ se ha establecido que el uso de protocolo Flare mejora la respuesta ovárica y la tasa de embarazo en mujeres pobres respondedoras.^{2,3,9}

Diversos estudios han propuesto el uso de Hormona de crecimiento (HC).^{10,11,12} De forma natural, esta hormona es secretada por las células somatotropas de la porción anterior de la glándula hipofisiaria, estimulando la síntesis de factor de crecimiento insuliniforme tipo 1 (IGF-1) a nivel periférico. Diversos estudios en modelos animales, demostraron que la HC también incrementa la producción intraovárica de IGF-1, promoviendo la esteroidogénesis en células de la granulosa, la producción de estradiol en el ambiente folicular, así como la de progesterona y la formación de receptores para LH.^{1,10,11}

Recientemente, un meta análisis reportó 305 ensayos clínicos donde se agregó HC a los protocolos de estimulación ovárica en mujeres “pobres respondedoras”. Sin

embargo, dada su heterogeneidad, únicamente se incluyeron 6 pequeños ensayos clínicos con 169 pacientes, reportando resultados a favor del uso de HC en estas pacientes, en protocolos con agonistas de GnRH y gonadotropinas exógenas, mejorando la tasa de embarazo (16%), tasa de nacidos vivos (17%), y tasa de embriones transferidos (22%).¹²

En este trabajo, presentamos el reporte inicial de nuestra experiencia con el uso de HC en “pobres respondedoras” de acuerdo a los criterios de Bologna de 2011, en mujeres que ingresaron a ciclo de HOC en dos centros de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se llevó a cabo la revisión de los casos de todas las pacientes que ingresaron a ciclo de FIVTE en el INPer de enero de 2012 a Junio de 2013, y se identificaron aquellas pacientes con cancelación del ciclo debido a baja respuesta ovárica determinada por ausencia de desarrollo folicular, así como aquellas con determinación de estradiol en día de “disparo” (con coriogonadotrofina alfa) menor a 600 pg/mL, o menos de 4 ovocitos capturados, con protocolo estándar de estimulación ovárica con dosis mayor a 150 UI/día. Se seleccionaron aquellas que cumplían con los criterios de “pobre respondedora” de acuerdo al consenso de Bologna de 2011 (al menos dos de los siguientes): edad mayor a 40 años; presencia de algún factor asociado a baja respuesta como endometriosis severa o antecedente de ooforectomía; antecedente de ciclo de HOC con menos de 3 ovocitos capturados con protocolo convencional de estimulación (mayor a 150 UI de gonadotropinas exógenas al día); o prueba de reserva ovárica alterada previa a la estimulación (AMH menor a 1.0 ng/mL, o AFC menor a 5). De este subgrupo de mujeres, se presentan los resultados obtenidos de mujeres pobres respondedoras que ingresaron a un nuevo ciclo de FIVTE en dos centros de reproducción asistida de enero a junio de 2013. Todas las mujeres recibieron un protocolo de estimulación Flare, utilizando 20 UI de agonista de GnRH (acetato de leuprolide) a partir del primer día de menstruación, disminuyendo la dosis a 10 UI el día que se lograra la supresión hipofisaria verificada por perfil hormonal. Se inició con estimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas (FSHr y/o menotropinas) en una dosis igual o mayor a 300 UI diarias. Al grupo en estudio (grupo B) se agregó 8

UI de Hormona de crecimiento (Saizen easy-click, Merck-Serono, Italia) vía subcutánea, en días alternos, desde el día de inicio de estimulación ovárica, hasta el día de “disparo” con coriogonadotrofina alfa (Ovidrel 250 mcg, Merck-Serono, México).

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se comparó los resultados de ambos grupos mediante pruebas no paramétricas, determinando diferencias significativas. Los resultados primarios en estudio fueron: número total de ovocitos capturados, tasa de ciclos cancelados, número total de embriones transferidos, porcentaje de calidad embrionaria I-II, y tasa de embarazo. Se evaluó la calidad embrionaria de acuerdo a los criterios de Lucinda Veeck.

El análisis fue realizado en mediante el programa operativo SPSS. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para establecer significancia estadística.

RESULTADOS

Treinta y dos mujeres con criterios de pobre respondedora ingresaron a nuevo ciclo de FIVTE de Enero de 2013 a Junio de 2013, de las cuales, 30 se incluyen en dos grupos, para un total de 15 pacientes en cada uno. Se excluyeron dos mujeres: una debido a deficiente muestra seminal, y otra por detección de alteraciones en diagnóstico pre-implantacional. No hubo diferencias significativas en cuanto a edad e índice de masa corporal entre ambos grupos (cuadro 1). El rango de edad fue de 30-42 años, con una distribución semejante. El diagnóstico asociado a infertilidad más frecuente fue endometriosis severa, y se encontró un factor tubario en el 73%. No se pudo realizar determinación de Hormona anti-mülleriana en todos los casos, por lo que no se estableció ninguna asociación. En cambio, el 43% presentaron FSH basal (día 3) por arriba de 10 mUI/mL, y el 48% iniciaron ciclo con conteo folicular antral menor a 5. En aquellas mujeres en quienes no se canceló el ciclo, la dosis media de gonadotrofinas exógenas usada fue de 2952.5 UI, en un rango de 7 a 12 días de estimulación. El promedio de ovocitos capturados total fue de 3.36, y el de ovocitos fertilizados 2.56.

Al comparar ambos grupos, en el grupo con HC, se obtuvo mayor número de folículos mayores de 18 mm ($p=0.001$). La tasa de ovocitos capturados y ovocitos fertilizados fue mayor en el grupo con HC ($p<0.001$). Encontramos diferencias significativas en cuanto a mayor porcentaje de embriones calidad I-II en grupo B ($p=0.002$), así como en el número de embriones transferidos ($p=0.001$). (cuadro 2)

Se lograron 6 embarazos en el grupo de pobres respondedoras que recibió HC, para una tasa de embarazo clínico de 40%; mientras que en el grupo A, no se registró

ninguna prueba positiva. Dichos embarazos logrados se encuentran en curso, por lo que aún no se puede establecer la tasa de recién nacidos vivos.

No se detectaron efectos adversos secundarios a la administración de HC; así como tampoco registramos ningún caso de Síndrome de hiperestimulación ovárica. Tampoco se registraron dificultades al momento de la captura ni de la transferencia embrionaria, y dichos procedimientos fueron realizados por personal médico capacitado, especialistas en biología de la reproducción humana.

DISCUSIÓN

El manejo de mujeres “pobres respondedoras” representa un reto para el médico especialista en reproducción humana, debido al mal pronóstico que tienen a pesar de los distintos esquemas de tratamiento. En nuestro Instituto, la prevalencia de mujeres con baja respuesta ovárica en el periodo de enero de 2012 a junio de 2013 es del 18.3% (figura 1), similar a la reportada en la literatura mundial (9-24%).⁵ El promedio de años de búsqueda de embarazo sin éxito en estas pacientes es de 5.5 años, y en el 73.4% de ellas, se identificó un factor tubo-peritoneal como causa de infertilidad, siendo endometriosis severa y el antecedente de ooforectomía, los diagnósticos con mayor frecuencia.

A pesar de tratarse de un tema ampliamente estudiado, el manejo óptimo para estas mujeres aún no se ha establecido con claridad. Aparentemente, la problemática parte de la falta de uniformidad en cuanto a los criterios que definen a una “pobre respondedora”.¹⁴ Sin embargo, parece que el consenso de la ESHRE en Bologna representa el punto de partida para mejorar los resultados en este grupo de mujeres.⁷ Desde entonces, cada vez es mayor el número de artículos publicados al respecto, y existen diversos reportes que mencionan un efecto positivo significativo con el incremento de andrógenos intraováricos mediante diversos fármacos^{5,15}. Sin embargo, los resultados deben tomarse con cautela debido al tamaño de la muestra, por lo que no se establecen resultados concluyentes. Por otro lado, se ha intentado modificar el esquema de estimulación ovárica, y diversos autores concuerda en que el protocolo Flare con agonista de GnRH mejora la respuesta ovárica en pobres respondedoras.^{6,9}

De igual manera, se ha propuesto el uso de Hormona de crecimiento en mujeres con baja respuesta en múltiples reportes. Debido a la falta de uniformidad en cuanto a los criterios de inclusión, a la heterogeneidad en las características de las participantes, y a las distintas dosis de HC empleada en todos ellos, no se ha logrado establecer el esquema óptimo para pobres respondedoras. Sin embargo, una revisión Cochrane reportó que en aquellas pacientes, con antecedente de un ciclo previo de FIVTE con baja respuesta, se incrementó de manera significativa la tasa de embarazo (OR 2.58, IC 95%, 1.03-6.46) con HC, pero no así, la tasa de recién nacidos vivos. El mismo meta-análisis comparó otros estudios que utilizaron criterios propios de “pobre respondedora”, encontrando un incremento significativo en la tasa de recién nacidos vivos (OR 5.39, IC 95%, 1.89-15.35) y tasa de embarazo clínico (OR 3.28, IC 95%, 1.74-6.20). No encontraron valores significativos en el número total de embriones transferidos ni en ovocitos capturados. Además, no lograron establecer la dosis óptima de HC para pobres respondedoras. Por lo tanto, se concluye que los resultados deben interpretarse con precaución debido al escaso número de pacientes incluidas en los estudios, así como a deficiencias metodológicas en los reportes publicados.¹⁶

En nuestro estudio, presentamos el reporte inicial de nuestra experiencia con el uso de HC en pacientes pobres respondedoras, que cumplen con los criterios de la ESHRE. Utilizamos una dosis de 8 UI, ya que el rango utilizado por otros autores varía entre 4 hasta 24 UI.¹² Todas las mujeres recibieron un protocolo de estimulación Flare, diferente al indicado en su ciclo previo, por lo que se modificó la dosis de gonadotrofinas. A pesar de ello, y del número de mujeres incluidas en el estudio hasta

el momento, encontramos que en el grupo que recibió HC se incrementó de manera significativa la tasa de ovocitos capturados, ovocitos fertilizados y embriones transferidos, así como la tasa de embarazo clínico, en comparación con el grupo control. Además, se reportó una tasa de cancelación de ciclo menor en este grupo.

En cuanto a la calidad embrionaria, el porcentaje de embriones con calidad I o II, fue significativamente mayor en el grupo con HC, obteniendo por arriba del 50% de embriones calidad I-II de Lucinda Veek ($p=0.002$). Por lo tanto, creemos que los efectos reportados sobre la acción de la HC a nivel de las células de la granulosa y la esteroidogénesis ovárica, mejora considerablemente la calidad ovocitaria. Por el momento no analizamos el porcentaje de fragmentación, sin embargo, creemos razonable incluirlo en nuestros próximos reportes, para establecer mayores diferencias a favor del uso de HC.

Por otro lado, sabemos que valores de AMH menores a 1.0 pmol/L se correlacionan directamente con la reserva ovárica. En nuestra población, no logramos establecer dicha relación, ya que esta determinación solo se realizó en dos casos. Sin embargo, aquellas que presentaron valores por debajo de 1.0 pmol/L (ambas incluidas en el grupo con HC) presentaron mejoría significativa en la respuesta ovárica con respecto al ciclo de estimulación previo. Creemos conveniente solicitar determinación de AMH a todas las mujeres que ingresen al protocolo, con la finalidad de establecer correlación con respecto a los resultados.

Por último, no logramos realizar un ensayo clínico doble ciego, tal como se había planteado en un inicio, debido a sesgos en la selección de pacientes. Sin embargo, consideramos que nuestro estudio muestra resultados significativos a favor del uso de HC en pobres respondedoras, y continuamos a la expectativa de incrementar el número de casos para futuros reportes.

En conclusión, el manejo de las mujeres “pobres respondedoras” representa un reto para el médico especialista en reproducción humana. El uso de Hormona de crecimiento se asocia a mejores resultados, tanto en la respuesta ovárica, así como en la tasa de embarazo clínico. Debido al número de casos incluidos hasta el momento, aún no podemos establecer recomendaciones sobre el uso rutinario, así como tampoco se puede establecer la dosis ideal. Sin embargo, la HC es un fármaco seguro cuyo uso no se ha asociado a efectos adversos en reproducción humana.

BIBLIOGRAFIA

1. Gardner D, Weissman A, Howles C. Textbook of Assisted Reproductive Technology. Fourth edition, 355-357
2. Muasher S, Abdallah R, Hubayter Z et al. Optimal Stimulation protocols for in Vitro Fertilization. *Fert Steril* 2006;86:267-273.
3. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, et al. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril*. 2005;84(3):555-69.
4. Filicori M, Cognigni E, Taraborelli S et al. Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:337-343.
5. González-Comadran M, Durán M, Solà I, Fábregues F, et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25(5):450-9.
6. Sterrenburg M.D, Veltman-Verhulst S.M, Eijkemans MJC, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis *Hum Reprod Update* 2011;17:184-196.
7. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna Criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-24.

8. Berin I, Stein D, Keltz M, et al. A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization Original. *Fertil Steril* 2010;93(2):360-363.
9. Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertil Steril* 2009;92:481-485.
10. 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;6:400-420.
11. Bachelot A, Monget P, Imbert-Bolloré P, et al. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology* 2002;143(10):4104-12.
12. Kolibianakis E. M, Venetis C.A, Diedrich K. Addition of growth hormone to gonadotropins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:613-622.
13. Surrey ES, Schoolcraft WB et al. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73:667–676.
14. Polyzos NP, 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? *Fertil Steril* 2011;96(5):1058-61
15. Fanchin, R, Frydman, N, Even, M, et al. Androgens and poor responders: are we ready to take the plunge into clinical therapy? *Fertil Steril* 2011;96:1062–1065.

16. Duffy James MN, Ahmad Gaity, Mohiyiddeen Lamiya, Nardo Luciano G, Watson Andrew. Growth hormone for in vitro fertilization. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.

ANEXOS

Figura 1. Pacientes con Baja Respuesta en el INPer, de Enero de 2012 a Junio 2013.

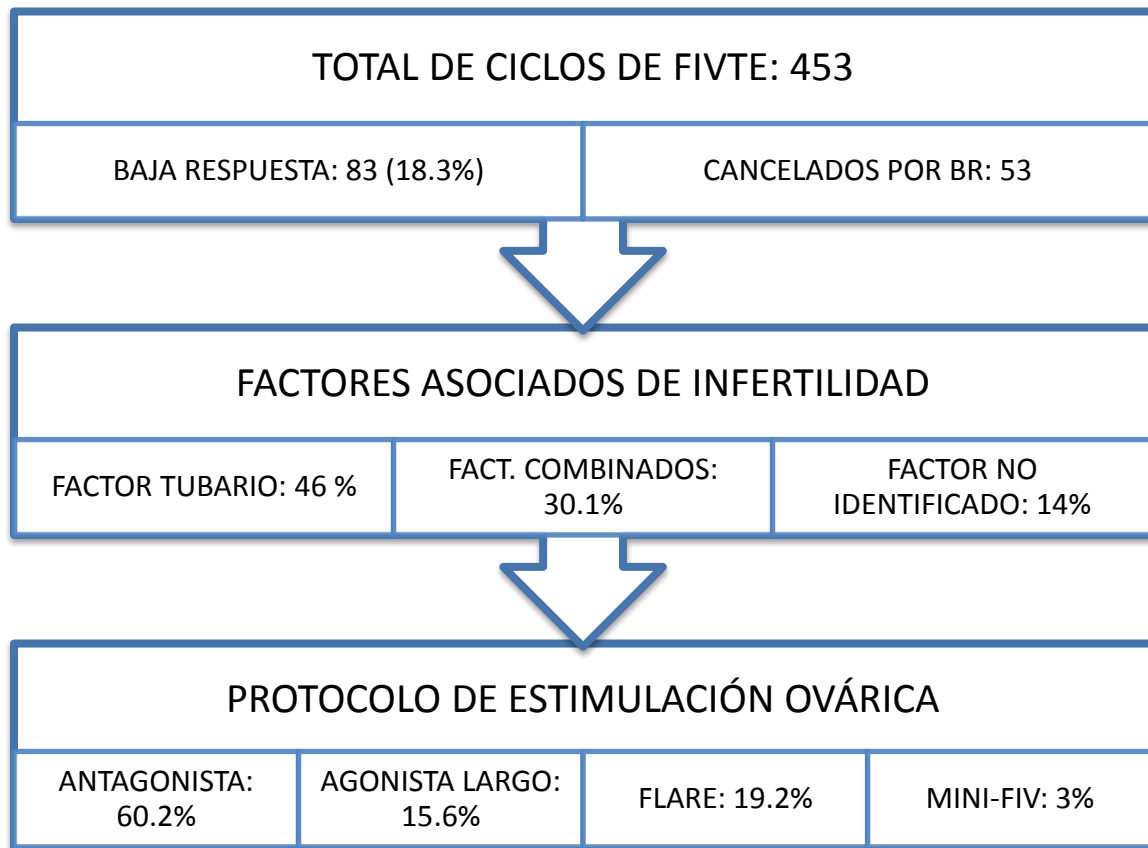


Figura 2: Pacientes con Baja Respuesta, en ciclos no cancelados, en el INPer, de Enero de 2012 a Junio de 2013.

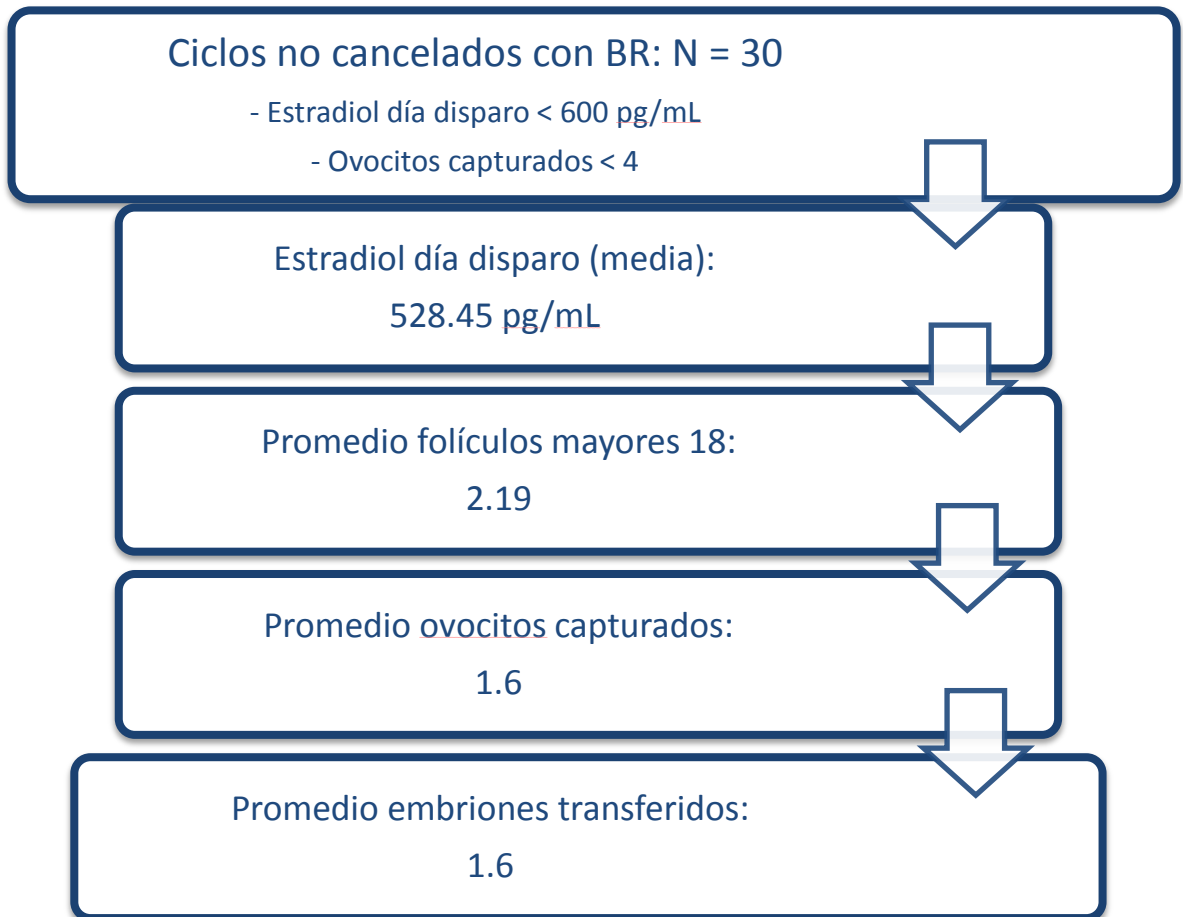
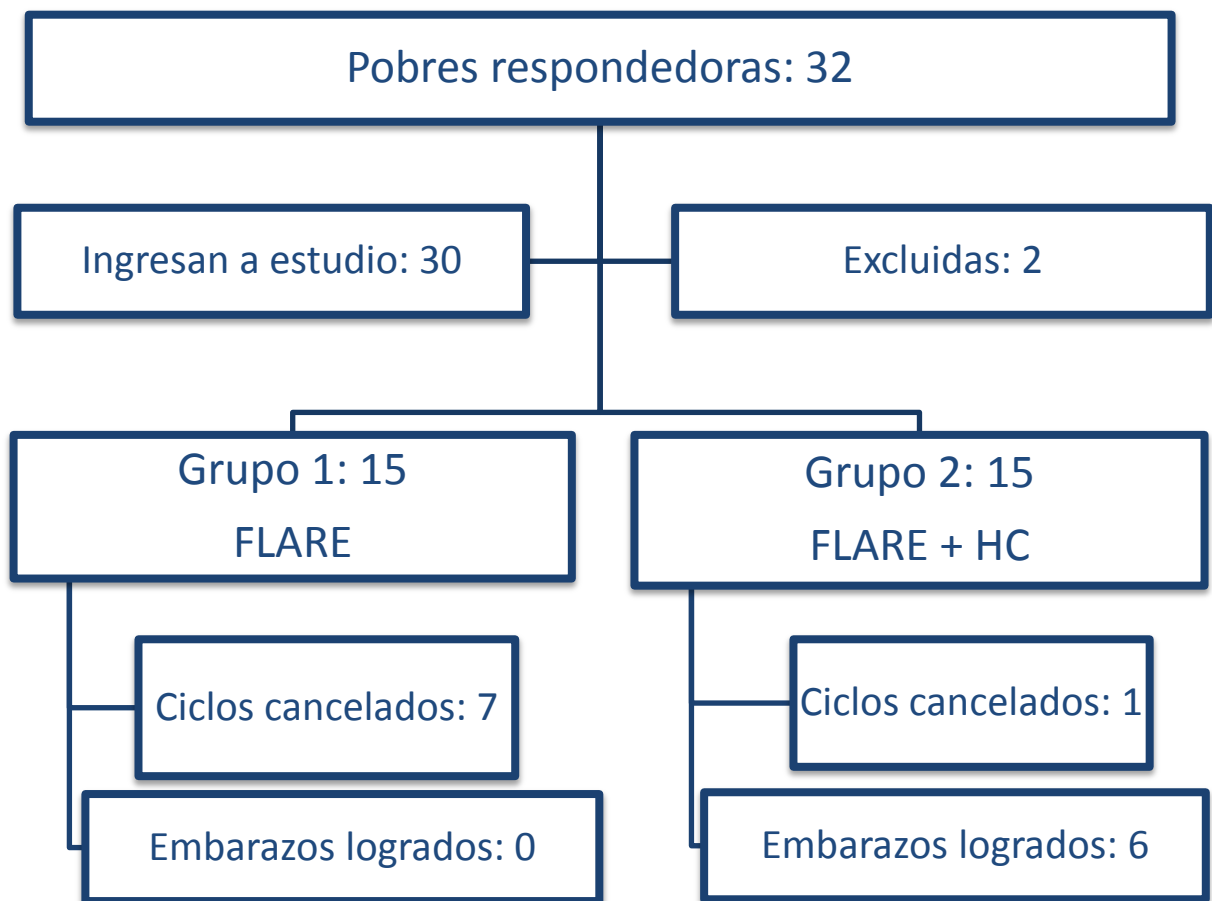


Figura 3: Resultados de eficacia de la hormona de crecimiento como adyuvante en hiperestimulación ovárica para aumentar la tasa de embarazo clínico, en mujeres con baja respuesta ovárica en un ciclo previo de FIVTE



Cuadro 1: Pobres respondedoras que ingresan a ciclo de estimulación ovárica con Protocolo Flare con y sin Hormona de crecimiento.

	EDAD	IMC	# FOLS >18 mm	# OVOCITOS CAPTURADOS	# OVOCITOS FERTILIZADOS	% EMBRIONES CALIDAD I-II	# EMBRIONES TRANSFERIDOS	EMBARAZO CLINICO
Grupo 1 (sin Hormona de Crecimiento)								
A	30	30.7	8	4	2	50	2	NO
B	30	22.9	0	ciclo cancelado				NO
C	41	27.3	0	ciclo cancelado				NO
D	39	23.5	0	ciclo cancelado				NO
E	42	24	0	ciclo cancelado				NO
F	40	30	6	3	0	0	0	NO
G	38	24	1	1	1	0	1	NO
H	38	30	2	1	1	0	1	NO
I	38	21.3	2	2	2	100	2	NO
J	36	28.8	3	0	0	0	0	NO
K	36	26.4	1	1	0	0	0	NO
L	35	17	3	3	0	0	0	NO
M	40	30.1	0	ciclo cancelado				NO
N	38	22.3	0	ciclo cancelado				NO
O	41	25	0	ciclo cancelado				NO
GRUPO 2 (con Hormona de Crecimiento)								
1	34	23	0	ciclo cancelado				NO
2	39	22.7	6	6	6	100	3	NO
3	31	26.5	2	7	7	50	3	NO
4	32	25.3	4	1	1	0	1	NO
5	40	28	10	10	8	100	2	SI
6	30	23.8	6	6	5	50	2	SI
7	38	27.9	4	3	3	100	3	SI
8	37	21.4	5	5	4	33	1	SI
9	38	24.7	3	4	3	33	2	SI
10	35	23.4	10	9	8	0	0	NO
11	35	26.3	7	7	7	57	2	SI
12	33	25.8	9	8	5	100	2	NO
13	41	25.4	10	10	6	83	2	NO
14	42	28	3	3	2	50	2	NO
15	42	26.4	6	7	6	50	2	NO

Cuadro 2: Comparación de resultados en pobres respondedoras con y sin Hormona de crecimiento.

	Grupo 1: Flare	Grupo 2: Flare + HC	Valor de p
Edad	30-42	30-42	1.000
IMC (media)	25	25.5	1.000
# Folículos >18 mm	1.7	5.6	0.001
# Ovocitos capturados	1	5.7	< 0.001
# Ovocitos fertilizados	0.4	4.7	< 0.001
% Calidad I-II	10	53.7	0.001
# Embriones transferidos	0.4	1.8	< 0.001