

Nuevos esquemas de estimulación ovárica en infertilidad: revisión bibliográfica

Joselyn Belen Campoverde Soto

Universidad Católica de Cuenca

Estudiante de medicina

joselinecs97@gmail.com

Orcid: 0009-0008-7420-1071

Cuenca-Ecuador

Lauro Mejia Campoverde

Universidad Católica de Cuenca

Especialista en ginecología y obstetricia

lmjjac@ucacue.edu.ec

Orcid: 0000-0002-2449-9363

Cuenca Ecuador

Resumen

Introducción. La estimulación ovárica leve, es decir, la de baja complejidad, en donde se obtienen no más de 4 óvulos, se propuso hace más de 20 años como un régimen alternativo a la estimulación ovárica convencional para mujeres que se someten a procedimientos de FIV, la cual se basa en la suposición de que las dosis bajas y/o la duración breve de la gonadotropina exógena pueden promover el reclutamiento de pocos folículos que contengan los ovocitos más competentes. Objetivo. Exponer los nuevos esquemas de estimulación ovárica en pacientes con infertilidad mediante revisión bibliográfica. Metodología. Revisión bibliográfica tipo narrativa en estudios, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas que reporten información sobre los nuevos esquemas de estimulación ovárica para pacientes con infertilidad, desde 2018 a 2023, en los idiomas inglés y español. Resultados. se escogieron 17 artículos, donde encontramos que existen diferentes tipos de gonadotropinas en el mercado, urinarias y recombinantes, presentando ambas con igual tasa de eficacia, la decisión de la elección entre una u otra dependerá de los criterios individuales del clínico, que tendrá en cuenta la relación coste-beneficio. La Corifolitropina alfa es una nueva molécula híbrida que presenta la misma capacidad de desarrollo multifolicular en la estimulación ovárica que los preparados actuales en el mercado, con la ventaja de que tiene una vida media más larga. Conclusión: actualmente se dispone de muchos protocolos de estimulación ovárica. Lo importante es, además de conocerlos todos, saber cuál de ellos se adapta mejor a cada paciente.

Palabras clave: Estradiol, FSH, infertilidad, reproducción asistida.

New ovarian stimulation schemes in infertility: literature review

ABSTRACT

Introduction. Mild ovarian stimulation, that is, low complexity, where no more than 4 eggs are obtained, was proposed more than 20 years ago as an alternative regimen to conventional ovarian stimulation for women undergoing IVF procedures, which assumes that low doses and/or short duration of exogenous gonadotropin can promote the recruitment of few follicles containing the most competent oocytes. **Objective.** To present the new ovarian stimulation schemes in patients with infertility through a bibliographic review. **Methodology.** Narrative bibliographic review in studies, meta-analysis, systematic reviews, controlled clinical trials, cohort studies, bibliographic reviews that report information on new ovarian stimulation schemes for patients with infertility, from 2018 to 2023, in English languages and Spanish. **Results.** Seventeen articles were chosen, where we found that there are diverse types of gonadotropins on the market, urinary and recombinant, presenting both with the same rate of efficacy. The decision to choose between one or the other will depend on the individual criteria of the clinician, who will have considered the cost-benefit ratio. Corifolitropina alfa is a new hybrid molecule that has the same capacity for multifollicular development in ovarian stimulation as the current preparations on the market, with the advantage that it has a longer half-life. **Conclusion.** Currently there are many ovarian stimulation protocols available. The important thing is, in addition to knowing them all, to know which one best suit each patient.

Keywords: estradiol, FSH, infertility, assisted reproduction.

1. Introducción

La fertilidad hace referencia a la capacidad que tiene un hombre o una mujer para reproducirse, por lo tanto, la presencia de alteraciones en el aparato reproductivo masculino, femenino o de ambos puede dar lugar a la infertilidad (Glajchen, 2001; Muñoz, 2020). La Organización Mundial de la Salud define a la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la no consecución de un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción (OMS, 2023). La infertilidad es un trastorno complejo con importantes aspectos médicos, psicosociales y económicos. Se han logrado grandes avances en la terapia de la infertilidad, particularmente en el desarrollo de la tecnología de reproducción asistida (Brugo et al., 2003).

La infertilidad es un problema que ha ido en ascenso en los últimos años, y es más prevalente en las sociedades industrializadas. Las causas son varias y suelen estar combinadas (masculinas y femeninas) hasta en el 50 % de las parejas, dentro de las causas femeninas de infertilidad, los desórdenes de la ovulación ocupan entre el 20 y el 25% del total, las afectaciones tubáricas corresponden al 14 al 20% de las causas, los desórdenes cervicales, uterinos o peritoneales conforman el 13% de los casos y hasta en un 28% de las mujeres, no logra establecerse la causa (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015).

La tasa de esterilidad se sitúa, según distintos estudios epidemiológicos, en el 14-16% de las parejas en edad reproductiva (García, 2017). Aproximadamente la mitad de estas parejas conseguirán concebir mediante tratamientos médicos o quirúrgicos o medidas sexuales apropiadas; el resto necesitará recurrir a técnicas de reproducción asistida como la estimulación ovárica para conseguir una gestación, transformando o sustituyendo los procesos que están destinados a ocurrir espontáneamente en

el aparato genital femenino, por medio de estrategias farmacológicas, ginecológicas y de laboratorio (Pouwer et al., 2012).

Existen varios tipos de estimulación ovárica empleados en los diferentes tratamientos de reproducción asistida, tratamientos agrupados como aquellos de baja complejidad y los de alta complejidad. En los tratamientos de baja complejidad se requiere protocolos de estimulación suave o mínima, que lleven a la obtención de no más de cuatro ovocitos, mientras que en los de alta complejidad se requiere de más óvulos, por lo que los tratamientos suelen ser algo más agresivos (Jones et al., 1982).

Para que los ciclos de estimulación ovárica resulten satisfactorios, es necesario que los ovocitos obtenidos se encuentren maduros (metafase II); en este sentido, el estímulo que produce la liberación de LH, conocido como pico preovulatorio, es indispensable para que los eventos se den de forma adecuada (Santibáñez et al., 2014). La inducción de la ovulación es el aspecto más importante y más comúnmente utilizado en el tratamiento de la infertilidad, tanto de los casos más sencillos como de los más complejos. Este método consiste en la programación de la relación sexual, la inseminación o ambos factores en el momento en que la ovulación es más probable (Abu et al., 2011). Este procedimiento está destinado a estimular una ovulación normal en las mujeres con disfunción ovárica, y es actualmente utilizada en diversos otros escenarios, como para programar el momento del coito, en factor masculino leve, disfunción sexual y otras (Campos et al., 2022).

Esta investigación es importante porque aportará evidencia contextualizada sobre los nuevos esquemas para la planificación de estimulación ovárica en pacientes con infertilidad y en la predicción de su éxito.

2. Objetivos

Objetivo general

Exponer los nuevos esquemas de estimulación ovárica en pacientes con infertilidad mediante revisión bibliográfica.

Objetivos específicos

- Redactar la eficacia de la estimulación ovárica para pacientes con infertilidad.
- Explicar nuevos protocolos de estimulación ovárica en pacientes infértiles.

3. Metodología

Diseño del estudio: revisión bibliográfica narrativa, estudio que se basará en la revisión de artículos científicos publicados durante los últimos años sobre el tema de nuevos esquemas de estimulación ovárica en infertilidad.

Criterios de inclusión:

- Artículos con texto completo disponible.
- metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas.
- Estudios que presenten un diseño retrospectivo.
- Estudios con mujeres con diagnóstico de infertilidad
- Estudios con técnicas de reproducción asistida.
- Estudios con pacientes a quienes se aplicó estimulación ovárica.

Criterios de exclusión

- Informes de casos.

- Ensayos con participantes: hombres, mujeres posmenopáusicas.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Revisiones de resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director, artículos de opinión y artículos no publicados, tesis.

Adquisición de evidencia:

Realizamos una revisión bibliográfica basándonos en las bases de datos de PubMed, NIH, Science direct, UpToDate, Google académico, de artículos que nos resultaron relevantes desde el 2018 hasta la actualidad y fechas anteriores que nos resulten relevantes para la investigación, basándonos en los criterios de inclusión,

Para seleccionar los artículos en base a los términos de búsqueda anteriores, nos basamos también en los criterios de inclusión y exclusión, así como criterios de acceso a todo el contenido gratuito, así como los objetivos propuestos. Además, seleccionamos en base al método PICO y los criterios analíticos definidos por PRISMA.

4. Resultados

Basándonos en los términos MESH o palabras clave se desarrolló la primera búsqueda en donde resultó 102 artículos iniciales, de los cuales 71 artículos fueron de Pubmed, 15 publicaciones fueron de UpToDate, 7 de Science direct, 5 de Google académico, 4 de Scielo. Al fin del proceso realizamos un análisis en donde se excluyó 15 artículos por duplicados, 18 por parcialmente relevantes, 14 por cribado de título o abstract, 25 por revisión del texto completo, y por último después de eliminar 10 que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 17 artículos que se analizaron.

(Anexo 1)

Los artículos fueron elegidos en función de la significancia, aplicabilidad, criterios de inclusión y relevancia de cada uno, esta información la organizamos según el autor, año de publicación, tipo de investigación, objetivos, y los resultados, información que fue organizada en un cuadro que se muestra en el **(Anexo 2)**.

5. Discusión

Fármacos utilizados en estimulación ovárica

Hormona foliculoestimulante

En la regulación del ciclo ovárico tienen un papel fundamental las gonadotropinas (FSH y LH), que son producidas por en la adenohipófisis y su liberación es regulada por hormonas hipotalámicas (Potau et al., 2007). La determinación basal de los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) es una forma de evaluar la reserva ovárica; esto se realiza en los días tercero a quinto del ciclo menstrual, autores como Ramalho de Carvalho et al determinaron que al tomarse un punto de corte de 10 UI/mL, la determinación basal de FSH tiene sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de 87, 100, 100 y 94.7%, respectivamente, en pacientes mayores de 30 años sometidas a fertilización asistida (DeCarvalho et al., 2008).

Existen dos tipos de FSH, las humanas (hMG) en donde, Lunenfeld et al. en 2014, mediante técnicas de purificación obtuvo las hMG urinarias que son dos: la FSH purificada (FSH-P) y la FSH altamente purificada (FSH-HP) (Lunenfeld et al., 2004). Y la otra clase de FSH son las recombinantes (rFSH) que tiene mayor actividad y pureza al 100% (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Antes de la revisión de la Cochrane de 2011 se realizaron varias revisiones sistemáticas junto con un informe de la Health Technology Assessment. Éstas compararon diferentes estrategias terapéuticas: rFSH

frente a FSH urinaria, rFSH frente gonadotropinas urinarias (hMG, FSH-P, FSH-HP juntas) y rFSH frente a hMG (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

La primera revisión que comparó la rFSH frente a la FSH fue la de Daya et al. en 2002, se incluyeron ocho ensayos clínicos, los resultados en cuanto a la tasa de éxito entre ambas fue semejante, si bien al analizar el subgrupo de las pacientes tratadas con rFSH se observaron mayores tasas de embarazo en dicho grupo en comparación a la uFSH, de modo que las pacientes tratadas con rFSH presentaron un embarazo más por cada 19 embarazos conseguidos con la uFSH, también se observaron unos menores requerimientos de dosis con la rFSH frente a la uFSH (Daya, 2002).

La revisión de Al-Inany et al. de 2003 comparó la uFSH con la hMG. la FSH-P, en dicha revisión se incluyeron un total de 20 ensayos clínicos, no se mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la tasa de embarazo con la rFSH frente a la hMG (OR 0,31; IC 95 % 0,63-1,05); FSH-P (OR 1,24, IC 95 % 0,98-1,58); FSH-HP (OR 1,14; IC 95 % 0,94-1,40) (Al-Inany et al., 2003).

En 2003 Van Wely et al. realizaron una revisión comparando la rFSH con la hMG en diferentes protocolos, en donde no existieron diferencias entre la rFSH y la hMG en ninguno de los protocolos descritos (corto y largo), en cuanto a la tasa de gestación ni en recién nacido vivo, si bien en el grupo de pacientes en protocolo largo con descenso se mostró una diferencia estadísticamente límite a favor de la hMG en relación a la tasa de embarazo clínico por paciente, con una OR de 1,28 (IC 95 % 1,00-1,64) (Wely et al., 2011).

Debido a dicho resultado límite, en 2008 se publicó la revisión de Coomarasamy et al. en la que se comparó la rFSH con la hMG únicamente en los protocolos largos con análogos de la GnRH con descenso, incluyéndose en dicha revisión siete ensayos, los resultados en cuanto a la tasa de recién nacido vivo y la tasa de gestación fue superior en el grupo de pacientes

tratadas con hMG con un RR=1,18 (IC 95 % 1,02-1,38) y un RR=1,17 (IC 95 % 1,03-1,34) respectivamente (Coomarasamy et al., 2008).

Finalmente, en 2011 la Cochrane realizó una revisión que buscaba homogeneizar los resultados previos, comparando la rSFH con los tres tipos principales de gonadotropinas urinarias (hMG, FSH-P, FSH-HP), incluyéndose en dicha revisión 42 ensayos clínicos con un total de 9.606 pacientes, se analizaron independientemente del protocolo de inducción utilizado (protocolo corto, largo con análogos de la GnRH, etc.), como resultados se obtuvo que la tasa de nacidos vivos fue semejante entre ambos grupos de pacientes con una OR de 0,97 (IC del 95 % 0,87-1,08), así como el porcentaje de síndrome de hiperestimulación ovárica con una OR del 1,18 (IC del 95 % 0,86-1,61). Al subanalizar los resultados para el tipo de gonadotropina urinaria sí se aportó una tasa de recién nacido vivo mayor en el grupo de las pacientes tratadas con hMG altamente purificada (hMG-HP) y hMS en comparación a la rFSH, siendo estas diferencias pequeñas (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Es por esto que la alta potencia estadística y la correcta calidad de estos resultados no hace necesaria la recomendación de otro estudio comparativo, de modo que la elección de un tipo u otro de gonadotropina dependerá de las decisiones individuales del clínico.

Corifolitropina alfa

Son gonadotropinas exógenas que requieren la administración diaria por vía subcutánea, la aplicación diaria de esos tratamientos puede generar un aumento de la ansiedad y el estrés en la paciente favoreciendo el abandono del tratamiento, una dosis de Corifolitropina alfa sustituye las primeras siete inyecciones diarias de rFSH, las dosis recomendadas son de 100 g para pacientes de menos de 60 kg y de 150 g para pacientes de más de 60 kg (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Entre los efectos adversos mencionados destaca por su gravedad el riesgo de SHO; hasta el momento ningún estudio ha sido capaz de demostrar un aumento significativo del riesgo tal y como queda reflejado en el metaanálisis de Mahmoud Youssef (OR 1,26; IC 0,72-2,72), y además se evalúa la eficacia, la tolerancia y la seguridad de la Corifolitropina alfa en comparación con la rFSH, de este metaanálisis se extrae que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la Corifolitropina alfa y la rFSH en cuanto a la tasa de embarazo, de aborto precoz, de gestación evolutiva, de recién nacido vivo, de gestación múltiple ni de efectos adversos (Mahmoud et al., 2012).

Más recientemente Tarlatzis et al. publicaron un análisis donde mostró una incidencia en las pacientes tratadas con Corifolitropina alfa de SHO leve, moderado y grave del 3, el 2,3 y el 1,8 % respectivamente, siendo necesaria la hospitalización en el 1,9 % de los pacientes. No hubo diferencias significativas frente a las pacientes tratadas con rFSH (OR 1,18; 95 % CI 0,81-1,71) (Tarlatzis et al., 2012).

El estudio ENGAGE y el estudio ENSURE son estudios multicéntricos en los que se compara el uso de rFSH frente a una dosis de Corifolitropina alfa semanal (150 g en estudio ENGAGE y 100 Mg en estudio ENSURE) seguido de rFSH diaria a partir del octavo día en caso de precisarse más estimulación, en ambos estudios se realizó tratamiento con antagonistas de la GnRH en ambas ramas y se desencadenó la ovulación con hCG cuando se observaban más de 3 folículos de 17 mm por ecografía (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

La duración media del tratamiento fue de nueve días en ambos estudios y hasta un tercio de las pacientes tratadas con Corifolitropina alfa (el 32,9 %) no precisó rFSH, ya que cumplían a la semana el criterio de programación de punción folicular, ambos estudios obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de la Corifolitropina alfa y la rFSH en cuanto a la

obtención de folículos > 11 mm el día de la administración de hCG (16 frente a 13,9), el número de ovocitos totales (13,7 frente a 12,5), el número de ovocitos maduros (10,8 frente a 9,2) y el complejo ovocito-cúmulo (13,7 frente a 12,5) (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

En el estudio ENGAGE, la calidad embrionaria, la tasa de embarazo y la tasa de embarazo evolutivo por ciclo iniciado y por transfer fueron similares entre la Corifolitropina alfa y la rFSH. El estudio ENSURE obtuvo resultados similares, sin embargo, y aunque no fue significativo, la tasa de implantación fue ligeramente superior en el grupo de Corifolitropina alfa respecto a la rFSH (36,2 % frente al 32,2 %) en el estudio ENGAGE (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Hormona luteinizante y gonadotropina coriónica humana

La hormona luteinizante (LH) estimula la síntesis de andrógenos por parte de las células de la teca, los cuales son el sustrato para su posterior aromatización a estrógenos en las células de la granulosa, esta hormona en sinergia con la FSH durante la fase folicular es imprescindible para una maduración ovocitaria completa y una esteroidogénesis adecuada (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Diversos ensayos clínicos realizados en pacientes con hipogonadismohipogonadotropo demuestran que la adición de Hormona luteinizante recombinante (rLH) a rFSH aumenta la sensibilidad del ovario a la estimulación con rFSH en pacientes con déficit profundo de LH (Sociedad Española de Fertilidad, 2014). De esta forma se promueve la síntesis de estradiol por el folículo preovulatorio, dando lugar a un desarrollo endometrial adecuado y a la posterior luteinización del folículo, generando niveles normales de progesterona durante la fase lútea.

El mayor de estos estudios, realizado sobre 731 pacientes, presenta una tasa de recién nacido por ciclo iniciado de 27 % con hMG frente al 22 %

con rFSH (OR 1,25; IC 95 % 0,89-1,75). La obtención de ovocitos fue superior con rFSH (11,8 frente al 10,0; $p < 0,001$), pero se obtuvieron más embriones de buena calidad con hMG (11,3 % frente al 9,0 %; $p=0,044$) (The European Recombinant Human, 1998).

Teissier, en su estudio prospectivo y aleatorizado en el que hMG y rFSH fueron comparadas en protocolo con antagonistas GnRH, incluyó 120 pacientes por grupo, en él, no se observaron diferencias significativas en gestación evolutiva por ciclo iniciado (35 % frente al 31 %; OR 1,09; OR 0,78-1,51), al igual que en el protocolo largo con agonistas de la GnRH, la obtención de ovocitos fue superior en el grupo con rFSH, mientras que el estradiol sérico fue más bajo y la progesterona más alta al final de la estimulación en este grupo (Teissier et al., 1999).

Gonadotropina coriónica humana

La principal acción de la gonadotropina coriónica humana (hCG) es mantener la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo durante las primeras etapas del embarazo, su potencia biológica es 6-8 veces superior a la de la hormona luteinizante (LH), con una vida media más prolongada y su acción está mediada a través del receptor de LH / hCG. Su utilización habitual es como inductor de la ovulación tanto en fase folicular precoz como tardía (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Una revisión de la Cochrane de 2011 no demuestra diferencias estadísticamente significativas entre rhCG y hCGu con relación a la tasa de embarazo clínico ni de recién nacido vivo. Tampoco se han encontrado diferencias entre hCGu o recombinante y rLH. Sin embargo, sí se encontró un aumento del riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) cuando se utiliza hCG (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Actualmente se considera que la inducción a la ovulación con hCG es la forma más efectiva para conseguir la maduración de los ovocitos tanto en

los ciclos con agonistas como con antagonistas, teniendo en cuenta que si existe riesgo de hiperestimulación ovárica grave no debe recomendarse la utilización de hCG para descargar la ovulación. Una alternativa segura es utilizar análogos de la GnRH (en los ciclos con antagonistas) y diferir la transferencia embrionaria (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

La utilidad teórica de la hCG durante la hiperestimulación ovárica controlada tendría dos indicaciones específicas: una durante la fase folicular precoz o "priming ovárico" (antes de la utilización de FSH) y otra en la fase folicular tardía cuando se inicia la expresión de los receptores de la LH.

Fase folicular temprana: las dosis de hCG utilizadas para el "priming ovárico" varían entre 200 y 1.250 IU. La acción de la LH / hCG sobre los folículos preantrales y antrales pequeños es debida a su estimulación sobre las células de la teca que, junto a la acción de una serie de factores estimuladores locales, inducirían la producción de un substrato androgénico necesario para su conversión a estrógenos por las células de la granulosa. Este aumento de andrógenos local favorecería la diferenciación folicular. Por otro lado, en los protocolos de estimulación largos con agonistas de la GnRH, tras 14 días de desensibilización hipofisaria la LH es anómalamente baja, por lo que se recomienda la administración de LH o hCG para asegurar una correcta producción androgénica por las células de la teca (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

En una revisión sistemática y un metaanálisis publicado por Checa et al. en 2012 se evaluaron cuatro estudios en los que se utilizó hCG para la estimulación ovárica en la fase folicular temprana, se evaluaron un total de 283 pacientes y no se encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico entre el grupo de hCG y los grupos control (RR 1,30; IC 95 % 0,89-1,91), cuando se evaluó la dosis total de hormonas utilizadas se encontró que los requerimientos de hCG eran menores que los de FSH ($1.725 \pm 265,6$ UI frente a $2.670 \pm 518,6$ UI) (Checa et al., 2012).

Fase folicular tardía: durante la fase folicular tardía, la hCG se administra en dosis de 200 UI / día cuando los folículos alcanzan un diámetro de 12-14 mm, tanto en los ciclos con agonistas de la GnRh como en aquellos que utilizan análogo-antagonistas. Balasch describió en 2006 cómo, de manera fisiológica, en la segunda parte de la foliculogénesis se produce una disminución de los niveles de FSH y que la LH juega un papel crítico en el control del crecimiento folicular (Balasch et al., 2006).

Platteau et al. demostraron en 2006 que utilizando dosis bajas de hCG se estimularía el crecimiento de los folículos intermedios que expresan receptores de LH / hCG en las células de la granulosa, produciendo una estimulación folicular efectiva en las fases finales del ciclo sin necesidad de utilizar FSH (Platteau et al., 2006).

En el metaanálisis de Checa de 2012 un total de siete estudios fueron evaluados para determinar la eficacia y la seguridad de la utilización de la hCG en la fase folicular tardía. Se trataron a un total de 785 pacientes con FSH y / o hMG en ciclos con análogos agonistas y antagonistas de la GnRh. En relación con la tasa de recién nacidos vivos, se evaluaron cuatro estudios. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo hCG frente a los grupos control (RR 1,42; IC 95 % 0,97-2,08) (Checa et al., 2012).

La utilización de hCG durante la fase folicular tardía no parece asociarse a un mayor riesgo de aborto. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos de estudio en relación con un aumento en el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Análogos agonistas del liberador de gonadotropina

Los análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) producen una liberación inicial de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) en la hipófisis, seguida de una

desensibilización de los receptores de GnRH, con el consiguiente efecto supresor de FSH y LH (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

El objetivo del uso de los análogos en los ciclos de estimulación ovárica es evitar los picos de LH, permitiendo un crecimiento y una maduración folicular sincrónicos con la estimulación exógena de gonadotropinas, el efecto flare up inicial de estos fármacos se utiliza para la descarga ovulatoria en casos de hiperrespuesta ovárica en los protocolos con antagonista de la GnRH, consiguiendo minimizar de forma significativa el riesgo de hiperestimulación ovárica (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Análogos antagonistas del liberador de gonadotropina

Los antagonistas son útiles para evitar el aumento no deseado de hormona luteinizante (LH) endógena en cualquier momento de la fase folicular y para inducir luteólisis rápida, lo que permite una gran variedad de aplicaciones y permiten realizar la estimulación ovárica con gonadotropinas, y también con citrato de clomifeno o inhibidores de la aromatasa, al conservar intacta la hipófisis, aunque la tasa de embarazo no es significativamente diferente (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Estrógenos

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) se emplean en las técnicas de reproducción asistida (TRA) para el control del ciclo y la planificación del trabajo, el uso de AHC en los ciclos con antagonistas consigue sincronizar el desarrollo folicular e inhibir la secreción endógena de la LH, aunque aumentan la duración del ciclo y el consumo de FSH. Para minimizar el gasto de FSH se recomienda usar AHC durante 12-16 días, e iniciar la estimulación pasados 5 o 6 días de la última toma (Potau et al., 2007).

Vital plantea que esto se debe a la alta variación que experimentan sus concentraciones, por lo que no hay puntos de corte que prueben que esta la

determinación de esta hormona tiene una sensibilidad o especificidad adecuadas para la evaluación de la reserva ovárica (Reyes, 2010). Además, hay estudios que demuestran una baja asociación con la respuesta clínica a la estimulación folicular múltiple controlada, en las técnicas de fecundación asistida (Frattarelli et al., 2000).

Otros estudios arrojan que, a menor nivel de estradiol, menor es la cantidad de ovocitos obtenidos, pero el índice de madurez es más alto cuando el nivel de estradiol es menor; mientras la tasa de embarazo es mayor en el grupo intermedio de estradiol (1000 – 4000 pg/mL) (Hansen et al., 2011). De ahí se concluye que con valores de estradiol intermedios se obtienen mejores resultados en las Técnicas de Reproducción Asistida (Venturella et al., 2015).

Anti estrogénicos vs inhibidores de la aromatasasa

Anti estrogénicos: el citrato de clomifeno está considerado la primera línea de tratamiento para la inducción de la ovulación en pacientes con anovulación por síndrome de ovario poliquístico, este protocolo de estimulación estaría especialmente indicado en pacientes con baja reserva ovárica o para abaratar el ciclo, estos pueden desempeñar una función en la inducción de la ovulación (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Inhibidores de la aromatasasa: el Letrozol pertenece a una familia que inhibe la acción de la enzima aromatasasa, la cual es responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos, especialmente a nivel de las células de la granulosa ovárica (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Legro menciona en su revisión que el letrozol fue más eficaz como tratamiento de fertilidad que el clomifeno en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en donde, en la ovulación, la concepción, el embarazo y los nacimientos vivos fueron significativamente más probables después del tratamiento con letrozol, y tasa de nacidos vivos fue mayor con letrozol que con clomifeno entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (Legro et

al., 2014). Y menciona que en cuanto a las anomalías observadas con letrozol son más bajas que las reportadas en un gran estudio poblacional realizado en Australia que examinó las tasas de defectos congénitos después de cualquier medio de reproducción asistida (8,4%) o inducción de la ovulación (6,4%) (Davies et al., 2012).

Dos estudios de fase 2 multicéntricos, realizados por Tredway (Tredway et al., 2011), y por, ambos aleatorizados, doble ciego, de búsqueda de dosis y de no inferioridad, compararon anastrozol con clomifeno (este último en una dosis diaria de 50 mg) en mujeres con oligoovulación (la mayoría de las cuales tenían síndrome de ovario poliquístico), siendo la ovulación el resultado primario, y ambos estudios concluyeron que el tratamiento con anastrozol fue menos efectivo que un tratamiento de 5 días con clomifeno (Tredway et al., 2011).

Por lo que Legro concluye que el letrozol era superior al clomifeno como tratamiento para la infertilidad anovulatoria en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, el letrozol se asoció con mayores tasas de nacimientos vivos y de ovulación (Legro et al., 2014).

Protocolos de inducción de la ovulación

Análogos agonistas del liberador de gonadotropina

Protocolo largo: es el protocolo estándar en el campo de la reproducción asistida, con una amplia experiencia en su manejo, el objetivo del uso de análogos de la GnRH en los ciclos de estimulación ovárica es evitar picos prematuros de LH. Inhiben la liberación endógena de gonadotropinas durante la fase folicular precoz, permitiendo un crecimiento y una maduración folicular sincrónicos con la estimulación exógena de gonadotropinas. Esto se traduce en un aumento en el número de ovocitos recuperados, aunque incrementa la duración del tratamiento y la dosis de gonadotropinas empleadas (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

El protocolo largo consta de dos etapas: en la primera se produce la inhibición hipofisaria con los agonistas de la GnRH durante aproximadamente dos semanas y, en la segunda, se produce la estimulación ovárica con gonadotropinas, manteniendo el agonista a la mitad de las dosis hasta la descarga ovulatoria y suele durar 9-10 días (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

El agonista comienza a administrarse a diario o en forma depot, habitualmente en la mitad de la fase lútea del ciclo anterior a la estimulación ovárica (es decir, en un día 21 de un ciclo de 28 días), para que el efecto flare up no reclute folículos antrales receptivos. Se pueden utilizar anticonceptivos hormonales en el ciclo previo, comenzando el análogo entre 5 y 7 días antes de la finalización del anticonceptivo, de modo que se administrarán ambos en estos 5-7 días hasta suspender el anticonceptivo; esta estrategia permite asegurar que no haya folículos receptivos al flare up y programar los ciclos de estimulación ovárica sin efecto perjudicial para los mismos (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Protocolo ultra largo: está indicado en caso de endometriosis intensa, aunque no ha demostrado ser más beneficioso de forma consistente en la bibliografía, y consiste en iniciar el ciclo de estimulación ovárica tras varios meses de tratamiento con análogos de la GnRH, además la monitorización del ciclo se realiza mediante ecografía y niveles séricos de estradiol (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Protocolo corto: este protocolo está indicado en pacientes con baja respuesta ovárica, aunque ha sido desplazado en gran medida por los ciclos con antagonista de la GnRH. Su efecto beneficioso en pacientes con baja respuesta no ha sido claramente demostrado en la bibliografía, ya que la descarga de gonadotropinas propiciada por el efecto flare up se asocia a un aumento de andrógenos y progesterona en fase folicular, que afecta a la

calidad ovocitaria y a la tasa de embarazo (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

En el protocolo corto, el agonista se administra en la fase folicular precoz antes de la administración de las gonadotropinas o coincidiendo con éstas; el agonista se inicia en los tres primeros días del ciclo y las gonadotropinas simultáneamente uno o dos días después de iniciado el agonista, de forma que se evita una supresión ovárica excesiva. Gracias al efecto flare up se produce una descarga masiva de gonadotropinas hipofisarias en las primeras 48 horas, que se potencia con el efecto de las gonadotropinas exógenas para conseguir un mayor reclutamiento folicular (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Protocolo ultracorto: consiste en administrar el agonista solamente los tres primeros días del ciclo, mientras que la estimulación ovárica comienza el segundo o el tercer día del ciclo, pero esta pauta tampoco ha demostrado un mayor beneficio y no siempre se consigue evitar los picos prematuros de LH (Sociedad Española de Fertilidad, 2014).

Análogos antagonistas del liberador de gonadotropina

Según la frecuencia de administración del antagonista

1. Protocolo de dosis múltiple: administración de 0,25 mg / día.
2. Protocolo de dosis única: administración de una dosis de 3 mg en el día 7-8 de estimulación, efectiva durante tres días. Si al cuarto día de la inyección no se han alcanzado los criterios de descarga preovulatoria, se debe continuar la administración de dosis diarias de 0,25 mg / día hasta entonces.

Según el momento de inicio del antagonista de GnRH

1. Inicio fijo: a partir del sexto día de estimulación.
2. Inicio flexible: a partir de un diámetro de 14-15 mm del folículo dominante.

3. Desde el inicio de la estimulación: para conseguir mayor supresión de LH.
4. En la fase lútea, para inducir rápida luteólisis.

6. Conclusiones

Existen diferentes tipos de gonadotropinas en el mercado, urinarias y recombinantes, presentando ambas iguales tasas de eficacia, la decisión de la elección entre una u otra dependerá de los criterios individuales del clínico, que tendrá en cuenta la relación coste-beneficio.

La tendencia actual nos lleva a personalizar al máximo la cantidad de gonadotropinas iniciales a administrar según diferentes parámetros predictores de respuesta ovárica.

La corifolitropina alfa es una nueva molécula híbrida que presenta la misma capacidad de desarrollo multifolicular en la estimulación ovárica que los preparados actuales en el mercado, con la ventaja de que tiene una vida media más larga.

Hasta un tercio de las pacientes tan sólo van a necesitar de una única dosis de corifolitropina alfa, sin precisar de FSH posterior, según los últimos estudios.

La corifolitropina alfa presenta un perfil de seguridad aceptable y una incidencia de efectos secundarios similares a los de la FSH convencional.

En pacientes con hipogonadismo-hipogonadotropo es imprescindible la administración de actividad LH.

Comparados con el protocolo largo, en los ciclos de FIV estimulados bajo supresión con antagonistas la dosis total de gonadotropinas utilizada y la duración del tratamiento de estimulación es menor, observándose menos incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica

7. Referencias

- Abu, H., Omar, O., & Abd Elaal, I. (2011). Intrauterine insemination versus timed intercourse with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90(4), 344-350.
- Al-Inany, H., Aboulghar, M., Mansour, R., & Serour, G. (2003). Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod*, 18(2), 305-313.
- Balash, J., & Fábregues, F. (2006). LH in the follicular phase: neither too high nor too low. *Reprod Biomed Online*, 12(4), 406-415.
- Brugo, S., Chillik, C., & Kopelman, S. (2003). Definición y causas de la infertilidad. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 54(4), 227-248.
- Campos, J., Epifanio, R., Celis, A., Pommer, R., & Diaz, I. (2022). Inducción de la ovulación en procedimientos de reproducción asistida de baja complejidad. *Flasog*. http://flasog.org/wp-content/uploads/2022/03/Induccion-de-la-ovulacion-en-procedimientos-de-Reproduccion-Asistida-de-Baja-Complejidad_compressed_compressed.pdf
- Checa, M., Espinós, J., & Requena, A. (2012). Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for follicular phase stimulation in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 97(6), 1343-1350.e1-3.
- Coomarasamy, A., Afnan, M., Cheema, D., van der Veen, F., Bossuyt, P.M.M., & van Wely, M. (2008). Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 23(2), 310-315.

- Davies, M., Moore, V., Willson, K., VanEssen, P., Priest, K., Scott, H., ... & others. (2012). Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 366(19), 1803-1813.
- Daya, S. (2002). Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril*, 77(4), 711-714.
- DeCarvalho, B., Rosa, E., Rosa, E., Dos Reis, R.M., Ferriani, R.A., & Silva De Sá, M.F. (2008). Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet*, 25(7), 311-322.
- Frattarelli, J., Bergh, P., Drews, M., Sharara, F., & Scott, R. (2000). Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertility and Sterility*, 74(3), 518-524.
- García, M. (2017). Estimulación ovárica en técnicas de reproducción humana asistida.
- Glajchen, M. (2001). Chronic pain: treatment barriers and strategies for clinical practice. *J Am Board Fam Pract*, 14(3), 211-218.
- Hansen, K., Hodnett, G., Knowlton, N., & Craig, L. (2011). Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertility and Sterility*, 95(1), 170-175.
- Jones, H., Jones, G., Andrews, M., Acosta, A., Bundren, C., Garcia, J., ... & others. (1982). The program for in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril*, 38(1), 14-21.
- Legro, R., Brzyski, R., Diamond, M., Coutifaris, C., Schlaff, W., Casson, P., ... & others. (2014). Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, 371(2), 119-129.
- Lunenfeld, B. (2004). Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update*, 10(6), 453-467.
- Mahmoud, M., Wely, M., Aboufoutouh, I., El-Khyat, W., van der Veen, F., & Al-Inany, H. (2012). Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI

cycles? A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 97(4), 876-885.

Muñoz, S.G. (2020). Actualización en el tratamiento de la infertilidad. Atención farmacéutica a pacientes externos.

OMS. (2023). Infertilidad. Recuperado el 15 de agosto de 2023, de <https://www.who.int/es/health-topics/infertility>

Platteau, P., Andersen, A.N., Balen, A., Devroey, P., Sørensen, P., Helmgaard, L., ... & others. (2006). Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod*, 21(7), 1798-1804.

Potau, N., & Carreño, A. (2007). Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). *Endocrinología y Nutrición*, 54(2), 109-117.

Pouwer, A., Farquhar, C., & Kremer, J. (2012). Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. En *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009577>

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*, 103(6), e44-50.

Reyes, V.S.V. (2010). Evaluación de la reserva ovárica.

Santibáñez Morales, A., Colín Licea, E.O., Durán Boullosa, E., Sánchez Serrano, P., & Pashkova, O. (2014). [Ovarian stimulation with gonadotropins: comparison between recombinant FSH plus menotropins versus recombinant FSH + LH]. *Ginecol Obstet Mex*, 82(5), 307-313.

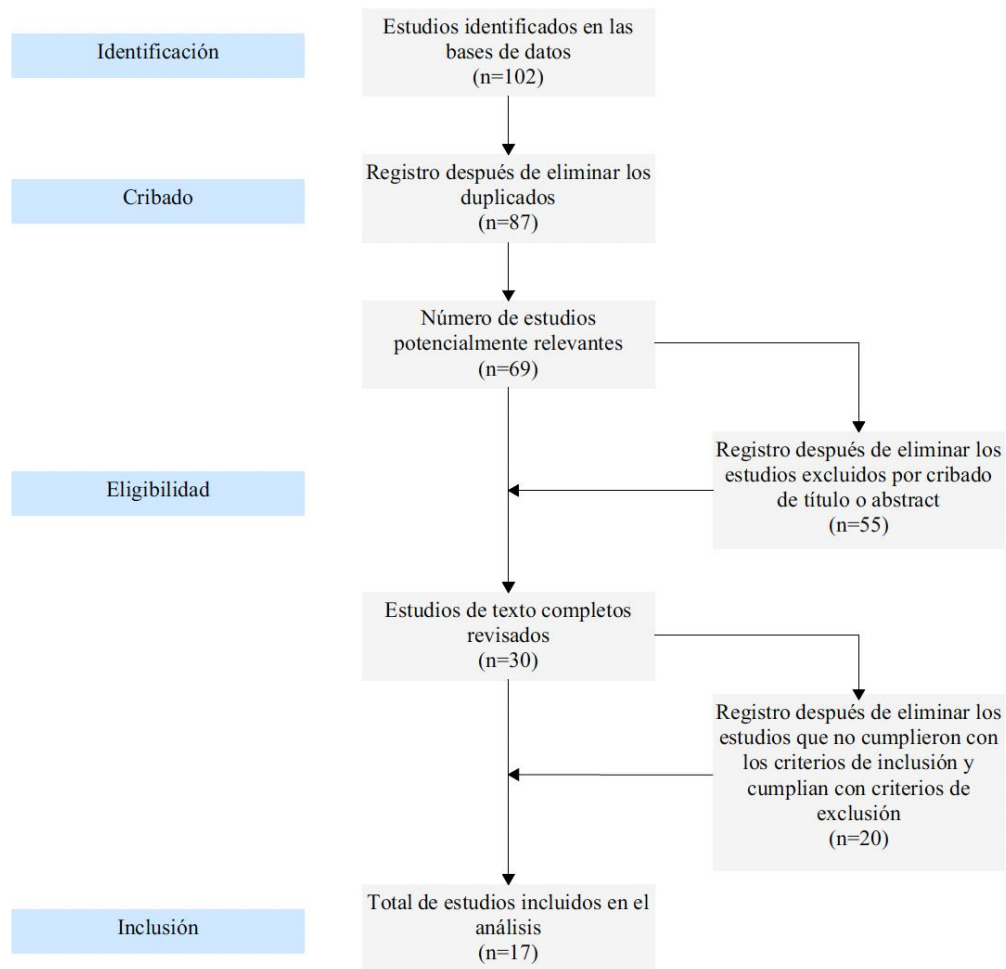
Sociedad Española de Fertilidad & SSE de F. (2014). *Farmacoterapia en Medicina de la Reproducción* (1.a ed.). Editorial Médica Panamericana.

- Tarlatzis, B., Griesinger, G., Leader, A., Rombauts, L., Ijzerman-Boon, P.C., & Mannaerts, B.M.J.L. (2012). Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant FSH. *Reprod Biomed Online*, 24(4), 410-419.
- Teissier, M., Chable, H., Paulhac, S., & Aubard, Y. (1999). Recombinant human follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotrophin induction: effects in mature follicle endocrinology. *Hum Reprod*, 14(9), 2236-2241.
- The European Recombinant Human LH Study Group. (1998). Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(5), 1507-1514.
- Tredway, D., Schertz, J., Bock, D., Hemsey, G., & Diamond, M. (2011a). Anastrozole single-dose protocol in women with oligo- or anovulatory infertility: results of a randomized phase II dose-response study. *Fertil Steril*, 95(5), 1725-1729.e1-8.
- Tredway, D., Schertz, J., Bock, D., Hemsey, G., & Diamond, M. (2011b). Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study. *Fertil Steril*, 95(5), 1720-1724.e1-8.
- Venturella, R., Lico, D., Sarica, A., Falbo, M.P., Gulletta, E., Morelli, M., ... & others. (2015). OvAge: a new methodology to quantify ovarian reserve combining clinical, biochemical and 3D-ultrasonographic parameters. *J Ovarian Res*, 8(1), 21.
- Wely, M., Kwan, I., Burt, A.L., Thomas, J., Vail, A., Van der Veen, F., ... & others. (2011). Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian

stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev, 2011(2), CD005354.

8. Anexos

Anexo 1: flujograma



Anexo2: Tabla de resultados

Autor y año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos
Ramallo de Carvallo 2008	Evaluación de la reserva ovárica	Revisar el papel de las pruebas hormonales basales y dinámicas, así como de las medidas ultrasonográficas como marcadores de reserva ovárica, con el fin de brindar un mejor asesoramiento a las parejas subfértiles	Revisión bibliográfica	Las pruebas de reserva ovárica disponibles actualmente no proporcionan evidencia suficiente para ser consideradas ideales únicamente, incluso para pacientes con senescencia ovárica prematura que no presentan síntomas de subfertilidad
Lunefeld 2004	Perspectivas históricas en la terapia con gonadotropinas.	Rastrear la búsqueda constante para reducir los riesgos y mejorar la seguridad y eficacia de las preparaciones hormonales para los pacientes.	Revisión bibliográfica	Utilizando moléculas definidas, pequeñas y de bajo costo para estimular el crecimiento del folículo, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Quizás algún día las gonadotropinas clásicas ya no sean necesarias en el tratamiento clínico
Legro 2015	Letrozol versus clomifeno para la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico	Analizar el letrozol versus clomifeno en el tratamiento de infertilidad.	Ensayo multicéntrico	En comparación con el clomifeno, el letrozol se asoció con mayores tasas de nacimientos vivos y de ovulación entre las mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico.
Davies 2012	Las tecnologías reproductivas y el riesgo de defectos de nacimiento	Comparar los riesgos de defectos de nacimiento entre embarazos en mujeres que recibieron tratamiento con tecnología de reproducción asistida, embarazos espontáneos	Revisión bibliográfica	El riesgo de defectos congénitos asociados con la ICSI permaneció elevado después del ajuste multivariado, aunque no se puede excluir la posibilidad de confusión residual.
Tredway 2010	Protocolo de dosis única de anastrozol en mujeres con infertilidad oligo o anovulatoria: resultados de un estudio aleatorizado de dosis-respuesta de fase II	Comparar los efectos del anastrozol y el citrato de clomifeno (CC) sobre el desarrollo folicular y la ovulación en mujeres infértiles con disfunción ovulatoria.	Ensayo clínico	En términos de tasas de ovulación en el ciclo 1, una dosis única de anastrozol de 5, 10, 20 y 30 mg no fue tan efectiva como la CC de 50 mg/d durante 5 días (no se demostró inferioridad).
Tredway 2011	Anastrozol versus citrato de clomifeno en mujeres infértiles con disfunción ovulatoria: un estudio de fase II, aleatorizado, de búsqueda de dosis	Determinar un régimen de dosis múltiples eficaz de anastrozol en comparación con citrato de clomifeno (CC) para inducir el crecimiento folicular y la ovulación en mujeres infértiles con disfunción ovulatoria.	Ensayo multicéntrico	En términos de tasas de ovulación, anastrozol durante 5 días a 1, 5 y 10 mg/d fue menos efectivo que CC a 50 mg/d para el ciclo 1 (no se demostró inferioridad).

Daya 2002	Metaanálisis actualizado de la hormona foliculo estimulante (FSH) recombinante versus FSH urinaria para la estimulación ovárica en reproducción asistida	Determinar la eficacia relativa de la FSH recombinante (rFSH) y la FSH urinaria (uFSH) para la estimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida (TRA).	Metaanálisis	La rFSH produjo tasas de embarazo por ciclo más altas que la uFSH cuando se usó folitropina alfa en la FIV, y la dosis total de gonadotropina requerida fue menor.
Al-Inany 2003	Metaanálisis de FSH recombinante versus de origen urinario: una actualización	Analizar los resultados de ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon FSH recombinante versus gonadotropinas de FSH derivadas de la orina y FSH altamente purificada en u FIV.	Metaanálisis	No hay evidencia de superioridad clínica en la tasa de embarazo clínico para la rFSH sobre diferentes gonadotropinas de FSH derivadas de la orina. Se deben considerar factores adicionales al elegir un régimen de gonadotropinas, incluido el costo, la aceptabilidad del paciente, la seguridad y la disponibilidad del medicamento.
Van Wely 2011	Gonadotropina recombinante versus gonadotropina urinaria para la estimulación ovárica en ciclos de tecnología de reproducción asistida	Comparar la eficacia de la gonadotropina recombinante (rFSH) con los tres tipos principales de gonadotropinas urinarias para la estimulación ovárica en mujeres sometidas a ciclos de tratamiento de FIV o ICSI.	Revisión sistemática	La elección clínica de la gonadotropina debe depender de la disponibilidad, la conveniencia y los costos.
Coomarasamy 2008	HMG urinaria versus FSH recombinante para la hiperestimulación ovárica controlada después de un protocolo de regulación negativa prolongada con agonistas en el tratamiento de FIV o ICSI	Comparar la efectividad de hMG versus rFSH después de un largo protocolo de regulación negativa en ciclos de FIV-ICSI	Revisión sistemática	Para las poblaciones de los ensayos aleatorios, la hMG se asoció con un aumento conjunto del 4 % en la tasa de nacidos vivos en comparación con la rFSH en el tratamiento de FIV-ICSI después de un largo protocolo de regulación negativa.
Mahmoud 2012	¿Hay lugar para la Corifolitropina alfa en los ciclos de FIV/ICSI?	Evaluar el papel de la Corifolitropina alfa, una FSH recombinante de acción prolongada (rFSH) de administración semanal recientemente desarrollada.	Revisión sistemática	En vista de su equivalencia y perfil de seguridad, la Corifolitropina alfa en combinación con un antagonista de GnRH diario parece ser una alternativa para las inyecciones diarias de rFSH en pacientes con respuesta normal sometidas a estimulación ovárica en ciclos de tratamiento de FIV/ICSI.

Tarlatzis 2012	Incidencia comparativa del síndrome de hiperestimulación ovárica después de la estimulación ovárica con Corifolotropina alfa o FSH recombinante	Comparar el síndrome de hiperestimulación ovárica después de la estimulación ovárica con Corifolotropina alfa o FSH recombinante	Estudio comparativo	El riesgo de SHO con el tratamiento con Corifolotropina alfa fue similar al riesgo de SHO en pacientes que recibieron rFSH: la incidencia de SHO leve, moderado y grave fue del 3,0%, 2,2% y 1,8%, respectivamente, en pacientes en los grupos de tratamiento con Corifolotropina alfa.
The European Recombinant 1998	Hormona luteinizante (LH) humana recombinante para apoyar el desarrollo folicular inducido por la hormona estimulante del folículo (FSH) humana recombinante en mujeres anovulatorias con deficiencia de LH y FSH	Investigar la eficacia de la LH humana recombinante (rhLH) para apoyar el desarrollo folicular humano (rhFSH) en mujeres hipogonadales hipogonadotrópicas	Ensayo clínico	La obtención de ovocitos fue superior con rFSH (11,8 frente al 10,0; $p < 0,001$), pero se obtuvieron más embriones de buena calidad con hMG (11,3 % frente al 9,0 %; $p=0,044$)
Teisserer 1999	Hormona estimulante del folículo humano recombinante versus inducción de gonadotropina menopáusica humana	Investigar los efectos foliculares de la inducción de la hormona estimulante del folículo humano recombinante (rhFSH) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP)	Estudio comparativo	La actividad enzimática esteroidogénica parece estar regulada en las células foliculares sanas en el síndrome de ovario poliquístico, así como en pacientes normales tras la inducción ovárica.
Checa 2012	Eficacia y seguridad de la gonadotropina coriónica humana para la estimulación de la fase folicular en reproducción asistida	Evaluar la eficacia y seguridad de la hCG para inducir la estimulación folicular.	Revisión sistemática	El uso de hCG en la fase folicular temprana y tardía en la estimulación ovárica controlada tiene la ventaja de disminuir las dosis de FSH.
Balash 2006	LH en la fase folicular: ni demasiado alta ni demasiado baja		Revisión bibliográfica	Los análogos (agonistas y antagonistas) de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) previenen el aumento inoportuno de la LH, pero también suprimen la actividad endógena de la LH durante la fase folicular.
Platteau 2006	Tasas de ovulación similares, pero desarrollo folicular diferente con menotropina altamente purificada en comparación con FSH recombinante en la infertilidad anovulatoria del Grupo II de la OMS		Estudio controlado aleatorio	La estimulación con HP-HMG se asocia con tasas de ovulación al menos tan buenas como la rFSH en mujeres anovulatorias del Grupo II de la OMS. La actividad de la LH modifica el desarrollo folicular de modo que se desarrollan menos folículos de tamaño intermedio.