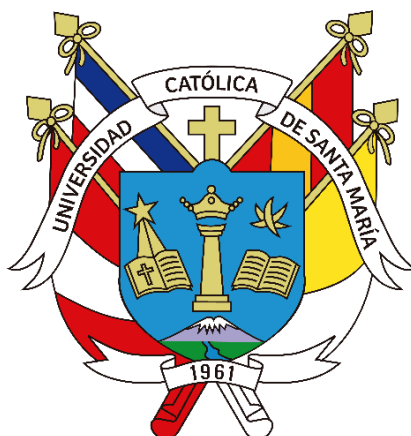


Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



REVISIÓN DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE LA REGIÓN AREQUIPA 2021

Tesis presentada por el Bachiller:

Ticona Zela Jean Carlos

Para optar el Título Profesional de:

Químico Farmacéutico

Asesor:

Mg. Guillen Núñez María Elena

Arequipa – Perú

2022

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 02 de Marzo del 2022

Dictamen: 004150-C-EPFvB-2022

Visto el borrador del expediente 004150, presentado por:

2011702071 - TICONA ZELA JEAN CARLOS

Titulado:

**REVISIÓN DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE LA
REGIÓN DE AREQUIPA 2021**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**0376 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA
DICTAMINADOR**



**0909 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA
DICTAMINADOR**



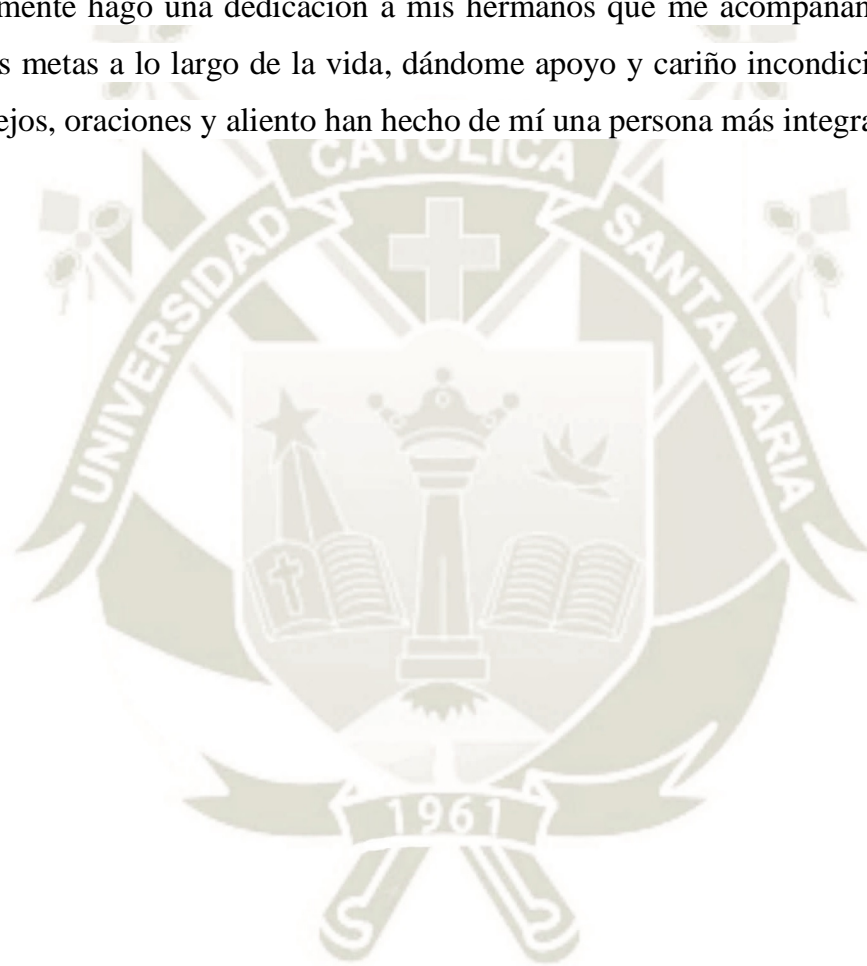
**3136 - VERA LOPEZ KARIN JANNET
DICTAMINADOR**



DEDICATORIA

A través de este logro académico realizó un homenaje a mis padres, ya que, con su trabajo, amor, consejos, sacrificio y dedicación para conmigo, he podido creer y confiar en mis habilidades, ya que, siempre me han inculcado valores, principios y consejos. Por ustedes alcanzo hoy esta meta, ya que, en toda mi carrera he contado con su presencia.

Especialmente hago una dedicación a mis hermanos que me acompañan moralmente en todas mis metas a lo largo de la vida, dándome apoyo y cariño incondicional a través de sus consejos, oraciones y aliento han hecho de mí una persona más íntegra.



AGRADECIMIENTO

Un especial agradecimiento nuevamente a mis padres quiénes me han ayudado en la culminación de mi carrera académica y qué con su enorme apoyo me han permitido sostenerme de pie cuando las cosas parecían difíciles y complicadas. De igual forma, tengo un infinito agradecimiento hacia mis hermanos quiénes me llenan de orgullo y me dan fuerza para continuar con mis metas.



RESUMEN

La investigación se centra en describir el tratamiento farmacológico en la reproducción asistida. La misma basada en el diseño documental utilizando la revisión de literatura científica sobre la temática abordada en la que se lleva a cabo un proceso de búsqueda, filtración e interpretación de resultados de investigaciones consultadas. El tipo de investigación es el de revisiones de tipo sistemática, observacional y retrospectivo empleándose para ello el método PRISMA donde se utilizaron criterios de inclusión y exclusión de los documentos basados en los objetivos de investigación. La base de datos de donde se extrajeron los documentos fue SCOPUS, tomando como descriptores de búsqueda *farmacología de reproducción asistida*, *riesgos de fármaco de reproducción asistida* y *estimulación ovárica*. En la búsqueda se encontró un total de 101 artículos científicos de las cuales fueron extraídos 76 por distintos motivos por exceder principalmente por exceder los 5 años de antigüedad estudiándose un total de 25 documentos de investigación para dar respuesta a las interrogantes.

Se concluye en los artículos consultados la efectividad de cada uno de estos fármacos, no obstante, en el caso de los análogos de GnRH se comprobó que los agonistas que se unen al receptor de la hormona GnRH en la hipófisis provocan una liberación brusca de gonadotropinas donde mostraban menor efectividad en comparación con análogos antagonistas cuyo efecto inhibitorio es directo y más inmediato.

Sobre los tratamientos farmacológicos usados en pacientes de 20 a 30 años, los estudios no fueron concluyentes sobre este rango de edad y sobre los tratamientos farmacológicos usados en pacientes de 30 a 40 años, observa una mayor aplicación de FSHr en forma de folitropina alfa y hCG. Asimismo, se demostró mayor recuperación de ovocitos con la combinación de r-hFSH y r-hLH. En cuanto a tratamientos efectivos usados en pacientes de mayores de 40, se alcanza mayor recuperación de ovocitos con la r-hFSH. Asimismo, los protocolos de agonistas de la GnRH, seguido del protocolo de antagonistas de la misma GnRH el que muestra mayor efectividad en mujeres mayores de 40 años. De igual forma, surge la notoriedad de la HCG que permite inducir la maduración final de los óvulos.

Palabras clave: reproducción asistida, fármacos, tratamientos.

ABSTRACT

The research focuses on describing the pharmacological treatment in assisted reproduction. The same based on documentary design using the review of scientific literature on the subject addressed in which a process of search, filtering and interpretation of research results consulted is carried out. The type of research is that of systematic, observational and retrospective reviews, using the PRISMA method where inclusion and exclusion criteria of the documents based on the research objectives were used. The database from which the documents were extracted was SCOPUS, using assisted reproductive pharmacology, assisted reproductive drug risks and ovarian stimulation as search descriptors. In the search, a total of 101 scientific articles were found, of which 76 were extracted for different reasons, mainly because they were more than 5 years old, studying a total of 25 research documents to answer the questions.

The effectiveness of each of these drugs is concluded in the articles consulted, however, in the case of GnRH analogs, it was found that the agonists that bind to the GnRH hormone receptor in the pituitary cause a sudden release of gonadotropins where they showed less effectiveness compared to antagonist analogs whose inhibitory effect is direct and more immediate.

Regarding the pharmacological treatments used in patients aged 20 to 30 years, the studies were not conclusive on this age range and regarding the pharmacological treatments used in patients aged 30 to 40 years, a greater application of FSHr in the form of follitropin alfa and hCG is observed. Likewise, greater recovery of oocytes was demonstrated with the combination of r-hFSH and r-hLH. Regarding effective treatments used in patients older than 40, greater recovery of oocytes is achieved with r-hFSH. Likewise, the protocols of GnRH agonists, followed by the protocol of antagonists of the same GnRH, the one that shows greater effectiveness in women over 40 years of age. In the same way, the notoriety of HCG that allows inducing the final maturation of the ovules arises.

Keywords: assisted reproduction, drugs, treatments.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Estimulación Ovárica Controlada	13
1.2 Citrato de Clomifeno (CC)	14
1.3 GONADOTROFINAS	15
1.4 Gonadotropina menopáusica humana (HMG).....	15
1.5 Hormona folículo estimulante (FSH)	15
1.6 Análogos De La GNRH	15
1.7 Agonistas de GnRH.....	16
1.8 Antagonistas de GnRH	16
1.9 Inductores de la ovulación	16
2. METODOS DE INSEMINACIÓN Y FECUNDACIÓN	16
2.1 Inseminación Artificial (Ia)	16
2.2 Inseminación Artificial Con Semen De Donante.....	16
2.3 Fecundación In Vitro (Fiv)	17
2.4 Microinyección Intracitoplasmática De Espermatozoides (Icsi)	17
3. MÉTODOLOGÍA	19
4. CUERPO DE REVISIÓN	23
4.1 Discusión	45
5. CONCLUSIONES.....	55
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

LISTA DE ABREVIATURAS

- HCG: hormona gonadotropina coriónica humana
- FSHu: Hormona Estimulante del Folículo urinaria
- FSHr: Hormona Estimulante del Folículo recombinante
- GnRH: hormona liberadora de Gonadotropina
- FSH: Hormona Estimulante del Folículo
- CC: Citrato de Clomifeno
- IA: Inseminación artificial
- LH: hormona luteinizante
- FIV: Fecundación in vitro
- HMG: Gonadotrofina menopáusica humana
- MIV: Maduración in vitro
- SOP: Síndrome de ovario poliquístico
- SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica
- TAR: tratamiento de reproducción asistida
- ART: tecnología de reproducción asistida
- DHEA: hormona dehidroepiandrosterona
- COS: estimulación ovárica controlada
- POR: pacientes con mala respuesta ovárica
- FIV- ICSI: Fecundación in Vitro con Microinyección Intracitoplasmática
- hMG HP: gonadotropina menopáusica humana altamente purificada en orina
- MAR: reproducción médicamente asistida

1. INTRODUCCIÓN

Hay una importante proporción de medicamentos que se emplean actualmente para manejar la infertilidad, muchas de estas son fáciles de usar por el paciente, pero tienen resultados secundarios. Asimismo, otras llegan a ser muchos más complejas y sus efectos secundarios tienen mayor intensidad en las personas, no obstante, se requiere mostrar una general visión de la eficacia de los medicamentos y tratamientos principales que se usan para los mecanismos de reproducción asistida (1).

La infertilidad es un padecimiento a nivel del sistema reproductivo, que se especifica como la imposibilidad de alcanzar un embarazo clínico luego de un año o más de realizar encuentros sexuales sin protección (2). Se evidencia que las patologías infecciosas aún se hallan en la palestra del interés de la salud pública, sobre todo en naciones que se encuentran en vías de desarrollo como el Perú. No obstante, paulatinamente se demuestra el surgimiento y el interés hacia otras enfermedades que han cobrado gran importancia, para así plantear estrategias de protección y prevención a la población que la padece. En cuanto a la infertilidad, aunque no genera la muerte en las personas, si llegan a surgir problemas en el bienestar social y psicológico de los mismos (3).

La infertilidad se conceptualiza como la incapacidad que tiene la pareja bien sea por uno o por los dos de materializar la concepción natural en un tiempo específico (4). De acuerdo a la American Society for reproductive Medicina (ASMR) la infertilidad en las mujeres ocurre en un tiempo similar o mayor aún año en aquellas que tienen una edad de 35 años y de 6 meses en aquellas mayores a los 35 años. La etiología puede ubicarse como primaria cuando ocurre la imposibilidad de alcanzar una espontánea estación desde el comienzo de la relación sexual sin emplear anticonceptivo y de nivel secundaria cuando la imposibilidad de lograr la gestación espontánea es luego de la concepción (5).

La Organización Mundial de la Salud aconseja el tomar en cuenta la infertilidad como una problemática sanitaria mundial (6), siendo que el 15% de las parejas en el período reproductivo presentan infertilidad, datos a nivel mundial que especifican alrededor de 60 a 80 millones de parejas con este problema (7). En América Latina se ha evidenciado un elevado índice de infertilidad del nivel secundario, por las inadecuadas condiciones sanitarias reproductivos y sexuales. A nivel nacional se cree que la situación es bastante parecida pero no se cuentan con datos actualizados que puedan señalar la proporción numérica de parejas que se

afectan por este padecimiento, siendo que en una investigación del año 2013 se reportó que el 4% de las féminas en edad reproductiva presentan infertilidad, pero no se tomó en cuenta a los hombres (3).

Los factores que pueden generar la infertilidad aún no son conocidos claramente, investigaciones realizadas en América Latina, Asia y el Medio Oriente evidencian que los factores principales predisponentes a la infertilidad son de aspectos pélvicos en el 35%, involucrando patologías de endometriosis y tubáricas. El aspecto masculino con problemas en la producción de espermatozoides en el 40%, así como el factor cervical que representa el 7.5%, desconociéndose la causa en el 5% de las personas (9). Asimismo, las mujeres en la actualidad han transformado su enfoque vital, retrasando la maternidad por propósitos personales y laborales (10).

Ante tal circunstancias se han creado y aplicado un conjunto de tratamientos para la fertilidad asistida que propician una alternativa a mujeres que tienen la condición de infertilidad, es más, la reproducción asistida se ha convertido en una categoría médica de especialidad ampliamente desarrollada en el Perú (11). Hace ya 30 años del primer proceso de fertilización *in vitro* realizada exitosamente en esta nación, y que luego de ellos se experimentaron seguidamente fenómenos procreativos que no han tenido precedentes (12). De acuerdo con la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RedLara) en el año 2017 a nivel nacional se llevaron a cabo 6.780 ciclos y procesos de fertilidad asistida, convirtiéndose en el 7% en promedio a nivel de América Latina, superando en proporción a tratamientos de fertilización de países como Ecuador, Chile, Uruguay y Colombia, estando ubicado detrás de México, Brasil y Argentina. La proporción fue recabada de 13 centros de fertilización nacional. Esta amplitud en la demanda da respuesta a distintos factores, aunque el primero de ellos es el número proporcional de infertilidad, pues, estimaciones señalan que dos de diez parejas en el Perú presentan problemas para la concepción espontánea. Datos conservadores señalan que entre millón a dos millones de peruanos pueden padecer de infertilidad (13).

El tratamiento se complementa con utilización de fármacos desarrollados en el contexto de la esterilidad, incrementándose paralelamente con la cantidad de recién nacidos anuales a través del medio de reproducción asistida de parejas y estériles (14). Mucha de la farmacología prescrita en las consultas de reproducción asistida puede auto administrarse por el paciente, existiendo distintos formatos como comprimidos vaginales, orales, inyecciones subcutáneas adecuadas a las plumas y otras de mayor laboriosidad. La gran cantidad de medicamentos

hormonales que están disponibles es bastante amplio y es el especialista ginecológico de VITA quién especifique y prescriba el más adecuado según el paciente, en dependencia de su reserva ovárica, edad, patologías y antecedentes médicos por lo que esta medicación es personalizada y diferente en cada una (15).

Se requiere indicar que la infertilidad está definida como la falta de un embarazo posterior al año de mantener relaciones sexuales de formas regulares y sin ningún tipo de anticonceptivos (16). En muchos de los casos no se puede evidenciar alguna patología o enfermedad subyacente que la genere la frustración, sufrimiento, desesperación y angustia que muestran las parejas por la improbabilidad de obtener un embarazo sus circunstancias palpable que se consideran como un problema que deben hacer frente (17).

En el caso de la paciente que tiene menos de 35 años es tomado en cuenta el parámetro de un año para considerar la infértil y en aquellas que son mayores a los 35 años. La infertilidad se toma a partir de los 6 meses pues se disminuye la posibilidad de la concepción de manera espontánea y a través de distintos mecanismos de reproducción asistida (18).

La infertilidad nivel primario es una terminología utilizada para especificar a la pareja que no han logrado un embarazo luego de realizar intentos por el período de un año siendo prevalente en el 57% y la infertilidad nivel secundario es donde la mujer posee una previa historia de al menos un embarazo bien sea que haya culminado en parto o aborto y que no ha podido concebir luego de transcurrir un año de encuentros sexuales sin anticonceptivos (20)

La infertilidad primaria es el término que se utiliza para describir a una pareja que nunca ha podido lograr un embarazo después de intentarlo durante al menos un año (19), la cual es más prevalente encontrándose en un 57% e infertilidad secundaria es aquella en que la mujer tiene una historia previa de al menos un embarazo confirmado, sea este que culminó en aborto o parto y no es capaz de quedar embarazada después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva (20).

En circunstancias cotidianas la pareja presenta una probabilidad del 20% de alcanzar la concepción en el mes, de manera tal que, en un año buscando el 84% de la pareja alcanza un embarazo y al segundo año el 92% (21). De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, 80 millones de personas presentan problemas de fertilidad, la prevalencia de este padecimiento perjudica entre el 5 al 15% de las parejas en el período reproductivo, por lo que cerca de 10 parejas presentan problema para alcanzar un embarazo (22).

Desde el contexto mundial la prevalencia de la infertilidad está ubicada entre el 15 al 20%. La tasa de fertilidad a nivel mundial disminuyó 2.4 puntos el 15% de las parejas que asisten a consultas de especialidad de infertilidad Se incrementa de acuerdo a la edad de la mujer siendo que luego de los 37 años existe el 50% de la declinación de la función reproductiva (23).

Entre los factores que intervienen en la infertilidad de las mujeres se encuentra principalmente la edad materna (24). Actualmente la edad promedio de embarazos se incrementó en los últimos años pues la mujer ha centrado sus opciones en desarrollarse a nivel educativo y profesional para tener una mayor estabilidad económica postergando así la maternidad (25).

Muchas de las mujeres buscan embarazarse luego de los 35 años de edad. La disminución de la fertilidad femenina inicia a los 30 años y se pronuncia a los 40 años. La probabilidad de la concepción a los 40 años se reduce en un 50% en comparación a mujeres jóvenes y la ocurrencia de abortos espontáneos llega a duplicarse o triplicarse (26). También es determinada un comportamiento sexual en la actualidad se da un incremento en la proporción de parejas y relaciones sexuales que no emplea los métodos anticonceptivos predisponiendo a infecciones de transmisión sexual como gonorrea y Chlamydia que pueden propiciar infecciones peritoneales y tubárica que generando efectos negativos en la fertilidad (27).

Se evidencia que el período de infertilidad es bastante relevante, pues, aquellas parejas que tienen una infertilidad con 3 años y más presentan un pronóstico negativo para alcanzar el embarazo, siendo que cada año de duración de infertilidad se empeora en un 9%, ya que, a ello se le suma la edad de los pacientes y los diversos factores que se asocian y agravan el problema de base de la infertilidad (28).

Cabe destacar que los motivos de la infertilidad femenina se determina a partir del factor de ovulación involucrando El Progreso crecimiento ruptura y maduración propicia del folículo encontrándose en el 20% de las mujeres en otro 20% se encuentran factores de categorías mixtas entre aspecto femeninos y masculinos y entre el 10 y el 20% las causas de infertilidad son indeterminadas (29)

El factor tubárico peritoneal es el que involucra el análisis de la integridad tubárica y la manifestación de adherencias pélvicas que desfiguran y comprometen la anatomía del aparato

reproductor femenino, observándose que el 30% de las mujeres presentan como consecuencia patologías pélvicas inflamatorias, adherencia peri tubáricas, fimosis fimbrial y previa cirugías abdomino-pélvicas (30).

Se requiere señalar que los métodos de reproducción asistida se conforman como una serie de procesos médicos efectuados en aquellos pacientes diagnosticados con infertilidad, empleando la directa manipulación de gametos masculinos y femeninos o embriones, en los laboratorios especializados en ello, para propiciar la fecundación, bien sea por medio de mecanismos de elevada o baja complejidad alcanzando así la concepción (31).

Las técnicas de reproducción asistida de bajo nivel de complejidad se califican en dos categorías: la controlada estimulación ovárica con clomifeno más gonadotropinas solas o gonadotropinas, más inseminación y coito programado (32). Los señalamientos para los métodos de reproducción asistida de bajo nivel de complejidad en las mujeres considera lo siguiente(33):

- Edad < 35 años
- Fondo ovárico normal
- Infertilidad de 1 a 2 años.
- Adecuada respuesta del folículo ovárico
- Mínimo tres ciclos de EOC, o inseminación artificial.

1.1 Estimulación Ovárica Controlada

El proceso farmacológico tiene como propósito estimular el desarrollo de varios folículos y que pueden utilizarse para alcanzar el embarazo (34) a través de la inseminación artificial, coito programado o la aspiración folicular. De esta forma se incrementa la cantidad de ovocitos que se disponen en el ciclo, aumentando la posibilidad de embarazo. La estimulación del folículo controlado múltiple como propósito de los métodos de reproducción asistida involucra la presentación de la mujer a elevados valores de gonadotropina, induciendo a la estimulación ovárica por grandes proporciones de progesterona, estrógeno y hCG (35).

De forma teórica, este aumento de carga hormonal orienta a creer que se puede tener un efecto en la proliferación celular del epitelio ductal y lobulillar del seno. De esta manera se incrementa el riesgo a padecer cáncer de mama (36).

1.2 Citrato de Clomifeno (CC)

Es una sustancia que se encarga de modular selectivamente al receptor como consecuencia agonista y antagonista de estrógenos, generando la independencia de gonadotropina, incrementando así el índice hormonal folículo estimulante FCH, que propició el crecimiento y reclutamiento de los folículos, seleccionando el más dominante en el 70% de las mujeres alcanzando la concepción entre el 25 y 40% de ellas (37).

Está referido a un fármaco que modula selectivamente el receptor estrogénico, actuando como anti estrogénicas en el hipotálamo de forma directa, de manera que se emplea en aquellas mujeres que presentan fallas ovulatorias de origen en la hipófisis. Cuando es suministrada la primera fase del ciclo menstrual, se suprime la proporción de estrógeno circulante, estimulando la glándula pituitaria para que de esta forma se genere hormona foliculoestimulante (FSH) (38) y LH. Tales gonadotropinas naturales motivan de esta forma al ovario para madurar el folículo y liberar el óvulo. La utilización de citrato de clomifeno está asociado el incremento entre 2 y 3 veces de la proporción de estradiol, dando lugar a la duplicidad de la ovulación en los ciclos de tratamiento incrementando el valor de progesterona (39).

Según con la definición umbral la proporción de FSH es la menor proporción de FSH, donde la mujer debe dar respuesta al crecimiento monofolicular (40), cuando la proporción del umbral es sobrepasada ocurrirá la generación de nuevos folículos, donde los valores de FSH prevalecen sobre este, al disminuir los valores el valor del umbral no recluta más folículos, pero de los que no se han desarrollado posiblemente lo puedan hacer propiciando se la ovulación múltiple (41). El protocolo emplea citrato de clomifeno en bajas dosis como por ejemplo 50 mg, suministrados oralmente entre 3 y 5 días del período. Sobre la base de un monitoreo ecográfico del folículo, sino se logra la efectividad en el primer ciclo se puede aumentar la dosis a diario hasta alcanzar una proporción mayor de dosis al día de 150 mg hasta el 6 ciclo. El incremento de LH es evidente en 5 a 12 días, luego de culminar la última dosis de citrato de clomifeno recomendando a la pareja mantener encuentros sexuales dos veces a la semana al combinar la dosis de clomifeno (42).

1.3 GONADOTROFINAS

Las gonadotropinas son fármacos que poseen LH y FSH empleada para estimular el ovario, permitiendo la maduración folicular múltiple, suelen emplearse en casos de personas que no tienen respuesta al Letrozol, CC o FIV, conllevando al incremento del riesgo de embarazos múltiples y de hiperestimulación ovárica, requiriendo un estricto monitoreo. Se categorizan dos de ellas explicadas a continuación (43):

1.4 Gonadotropina menopáusica humana (HMG)

Es una hormona que alcanza alrededor de 75 unidades de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) a través de la orina de las mujeres menopáusicas. De esta forma el FSH propicia el reclutamiento e incremento folicular y LH de crecimiento final del ovocito sin alcanzar la ovulación. Puede iniciarse con una proporción de 75 a 150 UI colocadas a diario por 7 días, las cuales se inicia en el primer día del ciclo, realizando un control folicular y usando HCG para la inducción de la ovulación(44).

1.5 Hormona folículo estimulante (FSH)

Es una hormona que se encarga del desarrollo y maduración folicular cuyo origen es de tipo urinario y que se alcanza a través de métodos tecnológicos recombinantes (45). Por lo general se emplean en aquellas pacientes con LH eminente. Combinándose con la hormona liberadora de gonadotropina en una dosis a diario de 7 días que se inicia con la menstruación y se vincula al HCG (46).

1.6 Análogos De La GNRH

La hormona encargada de liberar las gonadotropinas (GnRH) tienen un efecto en la hipófisis anterior, que permite liberar LH y FSH, siendo dependientes en acciones antagonistas y agonistas de

La hormona liberadora de gonadotropinas actúa sobre la hipófisis anterior permitiendo la liberación de FSH y LH. Pueden ser dependiendo su acción agonistas o antagonistas de GNRH (47).

1.7 Agonistas de GnRH

Es una hormona que tiene una composición similar al GnRH generando la desensibilización por la continuación de GnRH inhibiendo la liberación de FSH y LH. En su resultado inicial se genera una consecuencia de reclutación folicular. Este fármaco impide el incremento de progesterona previa a colocar la hormona coriónica humana para madurar el ovocito final. Puede utilizarse en largos y cortos protocolo con el empleo de fármacos diario asociándose con gonadotropina (47).

1.8 Antagonistas de GnRH

Es un medicamento encargado de bloquear receptores de GnRH de manera directa LH y FSH, no es necesario un tiempo de desensibilización actuando inmediatamente en un tiempo de duración corto, impidiendo un prematuro pico de LH, utilizando combinadamente la gonadotropina. Se usa además como un almacenaje en dosis de 3 mg, por lo general cuando el folículo posee 13 mm de diámetro medio (48).

1.9 Inductores de la ovulación

Para alcanzar la final maduración de los ovocitos debe llegarse a la metafase II, en dónde se necesita un pico de LH, reproduciendo este resultado colocando la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG), generando un resultado LH, de manera que se encuentra el HCG urinario y recombinante (48).

2. METODOS DE INSEMINACIÓN Y FECUNDACIÓN

2.1 Inseminación Artificial (Ia)

Es un mecanismo caracterizado por introducir espermatozoides capacitados de manera no natural en el útero, logrando así la fecundación. Entre los indicadores femeninos se encuentran el factor cervical, endometriosis leve, anovulación normo gonadotrópica, infertilidad de origen desconocido, siendo mayor el intervalo de infertilidad de menor éxito y la obstrucción unilateral tubárica (48).

2.2 Inseminación Artificial Con Semen De Donante

Es un proceso que emplea el semen capacitado del donante anónimo proveniente y almacenado en un banco de semen que tiene la acreditación para ello, posteriormente colocarla a través de pipetas en la cérvix de la mujer que anteriormente recibió la estimulación ovárica

así como la inducción de ovulación. Puede evidenciarse una tasa del 80% de eficiencia para alcanzar el logro en tres ciclos (49).

Con respecto a los mecanismos de reproducción asistida de elevada complejidad. Son técnicas especializadas en un alto nivel permitiendo la manipulación de los gametos femenino y masculino para la conformación de embriones en un laboratorio especializado en fertilidad, para posteriormente transferirla al útero estos embriones. Tales procesos incrementan el índice de embarazo en el 40% del ciclo (50).

Los lineamientos para llevar a cabo la elevada complejidad en mujeres infértiles con propio gametos son: cuando se dan deficiencias en los métodos de reproducción asistida de baja complejidad pasando 3 inseminaciones fallidas, inexistencia de trompas uterinas y la obstrucción bilateral, avanzada edad materna para el diagnóstico y preinscripción insuficiencia prematuro ovárica bajo nivel ovárico, endometriosis severa y moderada infertilidad de motivo indeterminado con más de 5 años, patologías infectocontagiosas como hepatitis B y HIV previa esterilización (51).

2.3 Fecundación In Vitro (Fiv)

Proceso denominado FIV convencional, donde los gametos masculinos y femeninos se obtienen para que se dé la fecundación natural dentro de laboratorio y cuando se forma en los embriones se transfieren al útero de la paciente, dándose así el embarazo. Por lo tanto, se emplea primeramente la estimulación estimulada ovárica además de la inducción de la ovulación para seguidamente alcanzar la aspiración de ovocitos, logrando una muestra de fertilización de gametos y semen (52).

2.4 Microinyección Intracitoplasmática De Espermatozoides (Icsi)

Es un proceso donde la fecundación se alcanza por insertar espermatozoides anteriormente capacitados, estudiados y analizados a un nivel intra ovocito para su formación posterior embrionaria y envío al útero de la madre. Este mecanismo se puede llevar a cabo cuando se da el fallo del FIV convencional o cuándo se presenta modificaciones espermáticas (53).

Los aspectos descritos anteriormente con llevaron a realizar esta revisión documental y sistemática que se formularon las siguientes interrogantes y objetivos.

Interrogante:

- ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos usados actualmente en la reproducción asistida?
- ¿Cuál ha sido la efectividad de los tratamientos farmacológico en la reproducción asistida?
- ¿Cuáles son los riesgos que representan el uso del tratamiento farmacológico en la reproducción asistida?

Objetivos de investigación

- Analizar la producción académica sobre las peculiaridades e implicaciones del uso de fármacos usados en la reproducción asistida, su efectividad y fármacos más empleados.
- Señalar los tratamientos farmacológicos usados actualmente en la reproducción asistida.
- Describir la efectividad de los tratamientos farmacológico en la reproducción asistida.
- Describir los riesgos que representan el uso del tratamiento farmacológico en la reproducción asistida.
- Describir el tipo de tratamiento empleado en pacientes de 20 a 30 años.
- Describir el tipo de tratamiento empleado en pacientes de 30 a 40 años
- Describir el tipo de tratamiento empleado en pacientes de 40 a más años de edad.

Al llevar a cabo una revisión sistemática de literatura actual referida a los fármacos de reproducción asistida, se corrobora la escasa documentación concerniente a este caso desde una perspectiva en general, por lo tanto, este documento de investigación cumple con los siguientes criterios que justifican su realización:

Originalidad: Teniendo en cuenta que los datos científicos actuales disponibles sobre el tratamiento farmacológico son escasos, esta investigación documental es totalmente novedosa y original.

Relevancia contemporánea: El tema de investigación resulta ser relevante, pues la información actualizada al respecto es muy escasa desde una perspectiva científica. Al lograr los propósitos de este estudio se genera un impacto en la sociedad científica que contará con un documento que dé cuenta de la efectividad de los fármacos usados en la reproducción asistida, sobre el que podrán basar los médicos su intervención.

Relevancia social: Los datos derivados del presente estudio servirán de base para la formulación de propuestas y estrategias que permitan aportar herramientas a médicos especialistas en fertilidad, para mejorar su intervención médica frente a la infertilidad.

3. MÉTODOLÓGÍA

Operacionalmente esta investigación se basa en un estudio de diseño documental, empleando el método de revisión de la literatura científica que da cuenta de la situación actual sobre el tema abordado. Para ello, se realizará un procedimiento de búsqueda, filtración e interpretación de los resultados de las investigaciones consultadas que reflejen el uso de tratamiento farmacológico en la reproducción asistida. La realización de este procedimiento recopilatorio de información se plantea sobre la interrogante principal: ¿Cuál ha sido la efectividad de los tratamientos farmacológico en la reproducción asistida?

Es importante considerar que las revisiones de tipo sistemática son un diseño de estudio retrospectivo y observacional que trae los resultados de diversos trabajos de campo o cuya fuente son a nivel primario. Los diseños de estudios de revisión sistemática forman parte básica de las diferentes ciencias que la aplican, pues, se basa en evidencias aplicada por la rigurosidad del método, caracterizando las investigaciones más importantes para dar respuesta a interrogantes específicas y al objetivo de estudio (54).

El tipo de revisión sistemática ha tenido una importante aplicación en los últimos años en las diversas ciencias especialmente en el área de Farmacia y Bioquímica que cada vez más busca poseer conocimiento científico de sus procesos. En esta investigación se llevó a cabo un estudio con este diseño realizando una revisión de la literatura científica basada en las conciliaciones armónicas del método PRISMA (54).

Cabe considerar que el **método PRISMA** se conforma como una serie de elementos mínimos que se basan en hallazgos que apoyan la presentación de informe para observaciones y revisiones sistemáticas y meta-análisis, buscan orientar a los autores a presentar tales informes, que aunque se base en análisis aleatorio también permite otras categorías de

revisiones particulares y sistemáticas, valoradas en intervenciones el método PRISMA, puede utilizarse para valorar críticamente otras revisiones documentales y temática que se publiquen aunque no sea un mecanismo que valore la calidad de esta (54).

El instrumento empleado es una lista de cotejo, tomando en cuenta los lineamientos del método PRISMA organizando el material acopiado y señalando precisamente el procedimiento contenido y actitudes que se buscan valorar este instrumento puede observarse y verificarse, pues, permite revisar determinados indicadores en el proceso de investigación. Los elementos más relevantes realizan los resultados y la hipótesis formulada por los autores de fuentes consultadas (55).

En esta investigación se tomó en cuenta solamente artículos científicos que intenten demostrar la efectividad del tratamiento farmacológicos en las técnicas de reproducción asistidas, con el mayor índice de relación con la interrogante de estudio y que fueran elaborado desde el año 2016 en adelante, ya que, se requiere enfocar hacia una información sustentada en la fidelidad de los datos que estén acorde a los estudios realizados en torno a esta temática. En la determinación del número de datos de artículos científicos y trabajos de investigación se utilizó un procedimiento de selección conformado por tres fases: pre-selección filtro y selección definitiva.

Con respecto al diseño de los lineamientos estratégicos de búsqueda referidos a la revisión sistemática está pretendió ser lo más específico posible, a fin de salvaguardar una revisión importante de los estudios relacionados a la interrogante de investigación y que hacen alusión de la literatura científica necesaria para la investigación, proporcionando mayor eficiencia en la búsqueda y alcance de la información armonizando la especificidad. No obstante, se requiere de mantener un equilibrio relacionado a la extensión de los documentos conservando la inconstancia en la realización de las estrategias de búsqueda, en donde se percibió que al incrementar la sensibilidad de la búsqueda se redujo la precisión de lo buscado, obteniendo artículos o estudios poco relevante o relacionados al tema.

Por lo tanto, fue considerada en la sensibilidad la caracterización del número de trabajos importante sobre el conjunto total de trabajos relevantes existentes. De igual forma, se tomó en cuenta la precisión para efectos de la revisión sistemática, indicando un número reducido pero sustancial de trabajos de grados importantes, caracterizados sobre la cantidad total de artículos reconocidos, permitiendo tener la especificidad de los trabajos que provienen de la literatura

científica que están acorde a los criterios de inclusión y exclusión para el progreso de la revisión sistemática.

Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron como criterios de inclusión:

- Año de publicación investigaciones desde el 2016 en adelante.
- Que sean de fuentes de datos confiables, revistas indexadas y repositorios de universidades nacionales e internacionales
- Que den cuenta de la aplicación del tratamiento farmacológico en la reproducción asistida.
- Resultados de la búsqueda en fuentes de bases de datos, usados las palabras claves: *“farmacología de la reproducción asistida”, “Reproducción asistida”, “Estimulación Ovárica Controlada*

Con respecto a los criterios de exclusión:

- No se tomarán en cuenta aquellos que no posean la fecha indicada.
- Que no mostrará una fuente confiable.

Sobre la elección de la información con respecto a la recolección y búsqueda consistirá en aplicar el revisor de forma independiente, considerando un pleno conocimiento de los criterios de inclusión y exclusión, lo que propiciará conocer aquellos documentos que serían considerados en la revisión sistemática, de acuerdo a la importancia que lograron en el desarrollo de esta investigación, en donde siempre predominará el interés de llevar a cabo una adecuada revisión sistemática que abordará las estrategias necesarias basadas en la temática de investigación, de allí que se alcanzará una apropiada elección de artículos provenientes de bases de datos acreditadas formales y públicas.

Con respecto a la base de dato de donde se extrajeron los documentos se tiene principalmente SCOPUS se conforma como una base de datos de referentes bibliográficos y citas de Elsevier de documentos peer-review y literatura internauta de calidad con mecanismos para realizar el análisis seguimiento y visualización de investigación.

En el proceso de extracción de información de los estudios considerados se tomaron en cuenta inclusivos y exclusivos indicados en el párrafo anterior. Asimismo, se corroboró que estuvieran similitud con la variable.

Como descriptores de búsqueda se considerarán las siguientes palabras claves:

“Farmacología de la reproducción asistida”

“Riesgo de fármacos de Reproducción asistida”

“Estimulación Ovárica Controlada”



4. CUERPO DE REVISIÓN

A continuación, se presentan los resultados de la revisión sistemática realizada, por medio del siguiente Diagrama de Flujo:

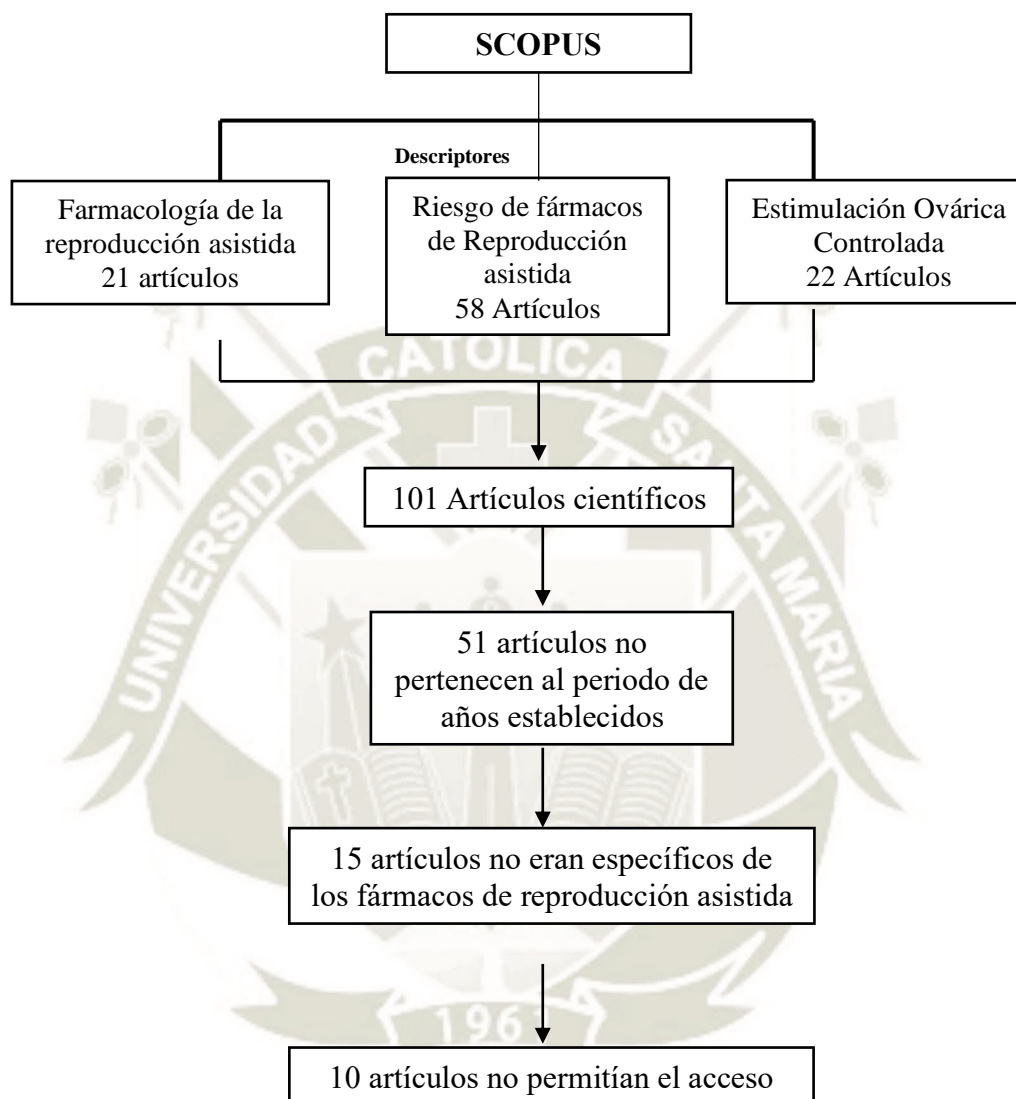


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática

En el diagrama anterior puede observarse el resultado obtenido de la búsqueda de los documentos de investigación en la base de datos establecida para este estudio, dónde se encontraron un total de 101 artículos científicos de revistas indexadas distribuidos de la siguiente forma al introducir el descriptor Farmacología de la reproducción asistida en la base de datos SCOPUS arrojó un total de 21 artículos, luego al ingresar el descriptor de Riesgo de fármacos de Reproducción asistida, la base de datos mostro un total de 58 artículos y finalmente al ingresar el descriptor de estimulación ovárica controlada la base de datos mostro un total de 22 artículos.

De estos documentos de investigación se excluyeron 74 por los siguientes motivos:

- 51 artículos científicos son de años anteriores al 2016, por lo que no fueron considerados ya que entre los criterios de inclusión se indicó que se tomarían investigaciones del año 2016 en adelante.
- 15 artículos científicos encontrados no eran específicos de los fármacos de reproducción asistida sino de otro tipo de técnicas empleadas en este proceso que no buscaban estudiar propiamente los fármacos en este proceso.
- 10 artículos científicos no permitían su acceso por indicar que la página había caducado o que estaban embargados.

Por lo tanto, sobre la base de a lo indicado anteriormente, son en total 25 artículos científicos de investigación lo que fueron tomados para ser analizados en función de responder a la interrogante de investigación. En la siguiente tabla se describen tales artículos.

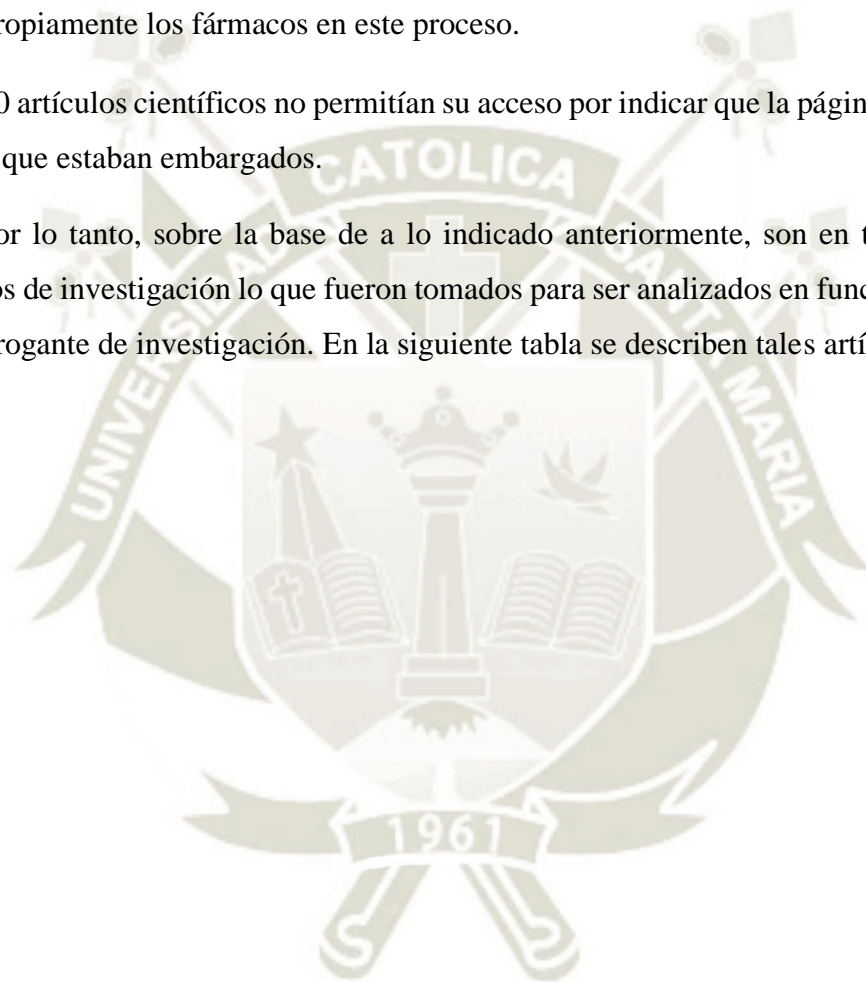


Tabla 1. Relación de artículos científicos consultados

N ^o	Autor (es), Título, Revista, Año	Objetivo	Tratamiento Farmacológico usado	Conclusión del Estudio
1	Luo, Y. <i>et al.</i> Los niveles bajos de LH en suero durante la estimulación ovárica con el protocolo antagonista de GnRH reducen la tasa de nacidos vivos después de las transferencias de embriones frescos, pero no tienen impacto en los ciclos de congelación total. <i>Fronteras en endocrinología.</i> (72).	Explorar la asociación entre los niveles séricos de LH y la tasa acumulativa de nacidos vivos (CLBR) dentro de un ciclo completo, y el impacto de los niveles séricos de LH en la tasa de nacidos vivos (LBR) después de la transferencia inicial de embriones (ET) considerando diferentes estrategias de ET (frescos o congelados).	La hormona luteinizante (LH)	“En comparación con niveles más altos de LH, los niveles bajos de LH disminuyen los CLBR por ciclo de recuperación de ovocitos en mujeres normogonadotróficas que se sometieron a COS con antagonistas de GnRH. Esta discrepancia puede surgir debido al efecto perjudicial significativo de los niveles bajos de LH en los LBR después de las transferencias de embriones frescos”

2	<p>Jeschke, J. <i>et al.</i> La acción de los fluidos reproductivos y los esteroides contenidos, Prostaglandinas y Zn²⁺ en CatSper Ca²⁺ Canales en el esperma humano. <i>Fronteras en Biología celular y desarrollo.</i> 9 (74).</p>	<p>“Estudiar la acción del líquido seminal y folicular, así como de las prostaglandinas y esteroides individuales contenidos en el Ca intracelular. 2+ concentración de esperma de donantes y CATSPER2- pacientes deficientes que carecen de canales CatSper funcionales.”</p>	<p>Prostaglandinas</p>	<p>“El análisis de la relación estructural-actividad de las hormonas destaca su farmacología única en el esperma y las características químicas que determinan sus propiedades efectivas. Finalmente, mostramos que Zn²⁺ suprime la acción de los esteroides y las prostaglandinas en CatSper, lo que podría prevenir la activación prematura de prostaglandinas de CatSper en la eyaculación, ayudando a los espermatozoides a escapar de la eyaculación hacia el tracto genital femenino. En conjunto, los hallazgos refuerzan que CatSper humano sirve como un quimio sensor promiscuo que permite a los espermatozoides sondear el microambiente hormonal variable que prevalece en las diferentes etapas durante su viaje a través del tracto genital femenino.”</p>
---	--	--	------------------------	--

3	<p>Mohammadi, S., <i>et al.</i> (2021). El efecto de Myo-inositol en las tasas de fertilidad en pacientes con respuesta ovárica pobre en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida: un ensayo clínico aleatorizado. <i>Biología Reproductiva y Endocrinología</i>, 19. (76).</p>	<p>“Evaluar el efecto de Myo-inositol en las tasas de fertilidad en mujeres con respuesta ovárica pobre que se someten a técnicas de reproducción asistida.”</p>	<p>Myo-inositol</p>	<p>“No hay diferencia significativa en las características clínicas entre los grupos de estudio. El número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos MII, el número de embriones transferidos, el embarazo químico y clínico fueron mayores en el grupo de intervención. Sin embargo, no son estadísticamente significativos en comparación con el grupo de control. El índice de sensibilidad ovárica y la tasa de fertilización fueron significativamente más altos en el grupo de intervención que en el grupo de control ($P > 0,05$). La dosis requerida de gonadotropina significativamente menor en el grupo de intervención que en el grupo de control.”</p>
---	--	--	---------------------	---

4	<p>Conforti, H. <i>et al.</i> Cotratamiento con hormona luteinizante humana recombinante en estimulación ovárica para tecnología de reproducción asistida en mujeres en edad reproductiva avanzada: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. <i>Biología Reproductiva y Endocrinología</i>. 19. (73).</p>	<p>“Varios estudios sugieren que la hormona luteinizante (LH) podría mejorar el resultado de la FIV en mujeres en edad reproductiva avanzada al optimizar la producción de andrógenos. En esta revisión, evaluamos el papel del cotratamiento de la LH humana recombinante (r-hLH) y la hormona folículo estimulante humana recombinante (r-hFSH) en la estimulación ovárica para la tecnología de reproducción asistida en mujeres en edad reproductiva avanzada candidatas para la reproducción asistida.”</p>	<p>Hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante humana recombinante (r-hFSH).</p>	<p>“Aunque se recuperaron más ovocitos en pacientes que se sometieron a monoterapia con r-hFSH, este metanálisis sugiere que el tratamiento conjunto con r-hFSH/r-hLH mejora las tasas de embarazo clínico e implantación en mujeres de entre 35 y 40 años que se someten a estimulación ovárica para tecnología de reproducción asistida. Sin embargo, se justifican más ECA que utilicen rangos de edad más estrechos en mujeres de edad avanzada para corroborar estos hallazgos.”</p>
5	<p>Fetemi, H., Bilger, W., Denis, D., Griesinger, G., La Marca, D., Longobardi, S., Mahony, M., Yin, X., D’Hooghe, D. (2021). Ajuste de la dosis de la hormona estimulante del folículo (FSH) durante la estimulación ovárica como parte de la reproducción médicamente asistida en estudios clínicos: una revisión sistemática que abarca 10 años (2007-2017). <i>Biología Reproductiva y Endocrinología</i>. 19. (67).</p>	<p>“Describir la frecuencia y la dirección (aumento/disminución) del ajuste de la dosis de FSH recombinante humana (r-hFSH) informado en los ensayos clínicos.”</p>	<p>FSH recombinante humana (r-hFSH).</p>	<p>“Los estudios se realizaron en mujeres con respuesta deficiente, normal y alta; un estudio informó sobre donantes de ovocitos y otro sobre mujeres obesas. La mediana del día en que se permitió el ajuste de la dosis fue el día 6 después del inicio del tratamiento. Las estimaciones puntuales de la incidencia (IC del 95 %) para el ajuste de dosis, los aumentos y las disminuciones de dosis no especificados fueron 45,3 % (42,7, 48,0), 19,2 % (18,0, 20,5) y 9.”</p>

6	<p>Mu, Z., <i>et al.</i> (2021). La inducción de la ovulación con niveles altos de progesterona puede ser más adecuada para pacientes de edad avanzada con baja respuesta ovárica. <i>J Gynecol Obstet Hum Reprod.</i> (79).</p>	<p>“El objetivo de este estudio fue explorar los resultados del uso del protocolo de estimulación ovárica cebada con progestina (PPOS) en mujeres infértiles de edad avanzada. Las pacientes reclutadas en el estudio habían mostrado una respuesta ovárica deficiente (POR) en los primeros ciclos de FIV/ICSI-ET con los protocolos ultracortos de agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-a).”</p>	<p>Protocolo de estimulación ovárica cebada con progestina (PPOS).</p>	<p>“En comparación con el protocolo ultracorto, el protocolo PPOS mejora la cantidad de folículos, la cantidad de óvulos, el embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos en pacientes con POR. El protocolo PPOS podría, por lo tanto, proporcionar una nueva estrategia de tratamiento para inducir la ovulación en pacientes con POR”</p>
7	<p>Kirshenbaum, A. <i>et al.</i> (2021). Hormona estimulante del folículo recombinante más hormona luteinizante recombinante versus gonadotropinas menopáusicas humanas ¿la fuente de bioactividad de la LH afecta el resultado de la estimulación ovárica? <i>Biología Reproductiva y Endocrinología.</i> 19. (71).</p>	<p>“La hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG) activan distintas cascadas de señalización intracelular. Sin embargo, debido a su estructura similar y receptor común, se usan indistintamente durante la estimulación ovárica (OS). Este estudio tiene como objetivo evaluar si la fuente de LH utilizada durante OS afecta el resultado de la FIV.”</p>	<p>La hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG)</p>	<p>“Las preparaciones de gonadotropinas tienen una influencia diferente en el resultado de la SG, lo que demuestra la necesidad de adaptar un régimen específico de gonadotropinas al armar un protocolo de tratamiento. rFSH+rLH resultó en una mayor cantidad de ovocitos maduros y ovocitos fertilizados, mientras que la falta de diferencia con respecto a la cantidad de embriones de alta calidad entre las preparaciones podría sugerir un efecto alentador de hMG en los ovocitos y la calidad del embrión.”</p>

8	<p>Georgia, R., <i>et al.</i> (2021). Efecto del polimorfismo del gen LHCGR (rs2293275) en los resultados del protocolo de suplementación de LH en segundos ciclos de FIV: un estudio retrospectivo. <i>Fronteras en Endocrinología</i> (70).</p>	<p>“Examinar el impacto de un enfoque farmacogenómico personalizado sobre la suplementación con LH en los resultados de la tasa de embarazo y nacidos vivos en comparación con los enfoques tradicionales (70).”</p>	<p>Suplementación con LH (hormona luteinizante) (70).</p>	<p>“Los resultados mostraron un aumento significativo en la tasa de embarazo (valor P: 0,049) y una tendencia que muestra una mejora en las tasas de nacidos vivos (valor P: 0. 082) cuando se decidió el protocolo de suplementación de r-hLH según los genotipos A/A, A/G y G/G de la variante N312S en los respectivos pacientes. Este régimen de estimulación ayudó a proporcionar niveles óptimos de suplementos de r-hLH a pacientes con actividad de interacción hormonal-receptor alterada, para lograr un mayor éxito en el embarazo y las tasas de nacidos vivos.”</p>
---	---	--	---	--

9	<p>Mahony, M., Hayward, B., Mottlas, G., Richter, K., Bell, S., Bola, D., D’Hooghes, T. (2021). Ajuste de la dosis de la hormona estimulante del folículo humano recombinante Alfa en la práctica clínica de EE. UU.: un análisis observacional retrospectivo de una base de datos de registros médicos electrónicos del mundo real. <i>Fronteras en endocrinología</i>. 12. (66).</p>	<p>“Determinar el patrón de ajuste de la dosis de la hormona folículo estimulante humana recombinante alfa (r-hFSH-alfa) durante la estimulación ovárica (OS) para la tecnología de reproducción asistida (ART) en un entorno real (66).”</p>	<p>Folículo estimulante humana recombinante alfa (r-hFSH-alfa)</p>	<p>“El ajuste de la dosis durante la estimulación con gonadotropinas, dependiendo de la respuesta ovárica, es muy frecuente (40,7 %) durante la SG en los ciclos de TRA en la práctica real en los EE. UU. Las disminuciones de dosis fueron el ajuste de dosis más común (más del 60 % de los ciclos), casi una quinta parte de los ciclos incluyeron aumentos y disminuciones, y las pacientes con reserva ovárica más pobre comenzaron con una dosis más alta. Los ajustes de dosis durante la estimulación con gonadotropinas se usan para todo tipo de pacientes, pero son más frecuentes en pacientes más jóvenes y aquellas con mayor reserva ovárica y diagnóstico de trastornos de la ovulación/SOP (66).”</p>
---	--	---	--	---

10	<p>Klaus B, <i>et al.</i> Eficacia comparativa de la hormona estimulante del folículo humana recombinante alfa (r-hFSHalfa) versus gonadotropina menopáusica humana urinaria altamente purificada (hMG HP) en tratamientos de tecnología de reproducción asistida (ART): un estudio no intervencionista en Alemania. <i>Biología reproductiva y endocrinología.</i> 2021 (65).</p>	<p>“Comparar la eficacia de la hormona estimulante del folículo humana recombinante alfa (r-hFSHalfa; GONAL-f®) con gonadotropina menopáusica humana altamente purificada en orina (hMG HP; Menogon HP®), durante los tratamientos de tecnología de reproducción asistida (ART) en Alemania (65).”</p>	<p>r-hFSHalfa y gonadotropina menopáusica humana urinaria altamente purificada(65).</p>	<p>“Este gran estudio (> 28.000 mujeres) del mundo real demostró tasas significativamente más altas de nacidos vivos acumulados, embarazo en curso acumulativo y embarazo clínico acumulativo con r-hFSH-alfa frente a hMG HP (65).”</p>
11	<p>Chua S, <i>et al.</i> Folitropina alfa recombinante biosimilar, preparaciones versus el producto de referencia (Gonal-F®) en parejas que se someten a un tratamiento con tecnología de reproducción asistida: una revisión sistemática y un metanálisis. <i>Biología reproductiva y endocrinología.</i> 2021 (64).</p>	<p>“Analizar y comparar la preparaciones Folitropina alfa recombinante biosimilar versus el producto de referencia (Gonal-F®) en parejas que se someten a un tratamiento con tecnología de reproducción asistida (64).”</p>	<p>Folitropina alfa recombinante biosimilar y Gonal-F®.</p>	<p>“El tratamiento con preparaciones biosimilares de folitropina alfa probablemente resulte en una menor probabilidad de nacimiento vivo, embarazo clínico y en curso en comparación con el producto de referencia. Los datos de seguridad mostraron que las preparaciones biosimilares conllevaban un riesgo similar de SHEO, embarazo ectópico y embarazo múltiple en comparación con el producto de referencia(64)”</p>

12	<p>Yingpu, I., Zhang, S., Quan, C., LV, J., LV, W., Qian, Y. Weiyong L. Eficacia y seguridad de la hormona folículo estimulante humana recombinante en pacientes sometidos a in vitro fecundación-transferencia embrionaria (69).</p>	<p>“Para comparar las respuestas ováricas después de la administración de dos preparaciones de hormona estimulante del folículo recombinante (r-FSH) bajo regulación a la baja del análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), llevamos a cabo una fase 3, aleatorizada, multicéntrica, con evaluador ciego, con control activo, paralela estudio en grupo (69).”</p>	<p>Folículo recombinante (r-FSH) bajo regulación a la baja del análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (69).</p>	<p>“Demuestra que Folitrope™ Jeringa precargada no era inferior a Gonal-F® Lápis. Las tasas de embarazo clínico (Follitrope™ Jeringa precargada frente a Gonal-F® Pen: 55,4 % frente a 51,9 %) y las tasas de embarazo en curso (44,1 % frente a 43,0 %) fueron similares entre los grupos. No se observaron eventos adversos clínicamente significativos en ninguno de los grupos. En resumen, nuestro estudio indica que Folitrope™ La jeringa precargada es segura y eficaz para la estimulación ovárica (69).”</p>
13	<p>Velthuis, E., Hubbard, J., Longobardi, S., D’Hooghe, T. (2020). La frecuencia del síndrome de hiperestimulación ovárica y tromboembolismo con la folitropina alfa humana recombinante original (GONAL-f) para la reproducción médicamente asistida: una revisión sistemática. <i>Adv Ther.</i> 37 (68).</p>	<p>“Informar la frecuencia de SHO y tromboembolismo con folitropina alfa original (GONAL-f) según la base de datos de seguridad global de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y una revisión sistemática de los datos publicados (68).”</p>	<p>Folitropina alfa original (GONAL-f).</p>	<p>“De los 1110 casos de OHSS informados en la base de datos de seguridad global de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, 130 (11,7%) se clasificaron como graves; de los 272 casos de SHO recuperados de las búsquedas de revisiones sistemáticas, 10 (3,7 %) se clasificaron como graves, lo que sugiere, como era de esperar, una tendencia a informar selectivamente los casos de OHSS grave en la base de datos de seguridad global de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania. En general, los efectos adversos del uso de GONAL-f son</p>

				poco frecuentes y rara vez se informan, aunque existe la necesidad de informes consistentes para evaluar el verdadero impacto de este tratamiento (68).”
14	Huang, Ch., <i>et al.</i> (2020). Validación del uso de corifolitropina alfa en el protocolo de estimulación ovárica cebado con progestina en respondedores normales y altos mediante la comparación con el protocolo antagonista convencional: Un estudio retrospectivo. <i>Vida</i> . 10 (90). (77).	“Comparar la eficacia del protocolo de estimulación ovárica amigable para el paciente con el del protocolo antagonista en respondedores normales y altos con edades entre 24 y 39 años en un centro de fertilidad terciario en Taiwán”	Protocolo de estimulación ovárica amigable Protocolo antagonista	“El protocolo que usa FSH de acción prolongada más MPA es más amigable para el paciente y requiere significativamente menos visitas e inyecciones antes del inicio. Nuestros resultados también mostraron una estimulación satisfactoria y resultados reproductivos que son comparables a los del protocolo antagonista.”

15	<p>Yu, Ch., <i>et al.</i> (2019). La estimulación ovárica cebada con progestina mejora los resultados de los ciclos de FIV/ICSI en mujeres infértiles con reserva ovárica disminuida. <i>J Chin Med Assoc.</i> (78).</p>	<p>“Comparar los resultados del protocolo de estimulación ovárica cebada con progestina (PPOS) frente a la estimulación ovárica cebada con CC (CPOS) en mujeres infértiles con RDR.”</p>	<p>Protocolo de estimulación ovárica cebada con progestina (PPOS). Estimulación ovárica cebada con CC (CPOS).</p>	<p>“Se demostró que, en comparación con el protocolo CPOS, el protocolo PPOS no solo podía suprimir el aumento de LH, sino que también mejoraba la cantidad, particularmente la calidad de los ovocitos en pacientes con DOR, lo que sugiere que el tratamiento con PPOS es más efectivo que el CPOS para pacientes con DOR.”</p>
16	<p>Yildiz, S., <i>et al.</i> Comparación de una novela flexible Estimulación ovárica cebada con progestágenos protocolo y la flexibilidad hormona liberadora de gonadotropina protocolo antagonista para asistida tecnología reproductiva (80).</p>	<p>“Determinar si un protocolo de estimulación ovárica cebada con progestina flexible (fPPOS) es efectivo para prevenir ovulación.”</p>	<p>Estimulación ovárica cebada con progestina flexible (fPPOS).</p>	<p>“fPPOS con MPA parece una elección efectiva para prevenir la ovulación precoz en mujeres en estimulación ovárica sin comprometer la calidad ovocitaria.”</p>

17	<p>Alviggi, C. <i>et al.</i> (2018). Suplementación con hormona luteinizante recombinante en tecnología de reproducción asistida: una revisión sistemática. <i>Fertilidad y Esterilidad</i> (75).</p>	<p>“Evaluar el papel de la suplementación con LH humana recombinante (r-hLH) en la estimulación ovárica para TRA en subgrupos específicos de pacientes.</p>	<p>LH humana recombinante (r-hLH)</p>	<p>A pesar de las diferencias en el diseño del estudio, la dosis de r-hLH y el día de inicio de la r-hLH, la evidencia actual sugiere que los siguientes grupos de mujeres en TAR pueden beneficiarse de la suplementación con r-hLH durante la SG: pacientes con suficientes parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación que tienen un hipo respuesta inesperada a la monoterapia con FSH; en estos casos, la r-hLH puede iniciarse durante la fase folicular media para rescatar el ciclo en curso o en el día 1 de estimulación en un ciclo posterior”</p>
----	---	---	---------------------------------------	---

18	<p>Castro <i>et al.</i> Evaluación económica de la corifolitropina alfa versus las Gonadotropinas en la estimulación ovárica de donantes de ovocitos. Medicina Reproductiva y Embriología Clínica. 2018 (60).</p>	<p>“Realizar una evaluación de costo-efectividad de la corifolitropina alfa versus las Gonadotropinas en la estimulación ovárica de donantes de ovocitos (60).”</p>	<p>Corifolitropina y Gonadotropinas</p>	<p>“El modelo de costo-efectividad en la comparación entre la corifolitropina alfa y las gonadotropinas (FSHr) en la estimulación ovárica controlada, evidencio que el número de ovocitos maduros obtenidos (p 0.021 (IC 95%) 0.011-0.072), el número de embriones, el número de blastocistos (p 0.043 (IC 95%) 0.009-0.096) y la tasa de embarazo clínico (p 0.033 (IC 95%) 0.009-0.068) tenían diferencias estadísticas significativas en sus costos clínicos directos (60).”</p>
----	---	---	---	---

19	Molina M, Guerra M. Análisis de la eficacia de las técnicas de reproducción asistida: una revisión sistemática. An. Sist. Sanit. Navar. 2018 (61).	“Analizar la efectividad de las técnicas de reproducción asistida farmacológica y no farmacológica (61).”		“Con respecto a la intervención farmacológica la de mayor efectividad fue el uso de HCG intrauterina, GnRH, metformina y DHEA que mostrando mayor efectividad en los tratamientos de reproducción asistida (61).”
20	Bordewijk EM, <i>et al.</i> Cantidad requerida de rFSH, HP-hMG y HPFSH para alcanzar un nacimiento vivo: una revisión sistemática y un metanálisis. Human Reproduction Open. 2018 (63).	“Determinar si las gonadotropinas recombinantes difieren de la gonadotropina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG) o de la hormona estimulante del folículo altamente purificada (HP-FSH) de origen urinario en la cantidad total de gonadotropinas necesarias para alcanzar un nacimiento vivo (63).”	rFSH y HP-hMG o HP-FSH para la estimulación ovárica ³⁹	“La cantidad de gonadotropina requerida por embarazo clínico o por nacimiento vivo es representativa de la biopotencia de una gonadotropina. Un producto más biopotente requeriría una dosis total más baja y menos días de estimulación en comparación con un producto menos biopotente. En general, las isoformas básicas de FSH, como la rFSH, tienen una mayor afinidad por el receptor.in vitro en comparación con isoformas más ácidas cómo HP-hMG y HP-

				FSH, pero más isoformas ácidas tienen una vida media plasmática más prolongada en comparación con las isoformas FSH básicas. Ha habido mucha discusión sobre las presuntas diferencias en la biopotencia de las diversas gonadotropinas relacionadas con la composición de isoformas y la acidez (63).”
21	Perelson I, Ruesta C, Sánchez M, Cristóbal I, Neyro J. Protocolos de estimulación ovárica en inseminación artificial según el patrón utilizado de glicosilación de la hormona folículo estimulante. Revista de Ginecología y Obstetricia México. 2017 (56)	“Proponer un protocolo de estimulación ovárica secuencial con FSH urinaria (isoforma ácida) seguido de FSH recombinante (isoforma menos ácida) y evaluar su efectividad respecto de los esquemas tradicionales de estimulación con FSH recombinante (FSHr) y FSH urinaria (FSHu) (56)”	Protocolo secuencial de gonadotropinas FSHu + FSHr	“Aunque no se encontraron diferencias significativas, sí se observó una tendencia en la que tanto la dosis como los días de estimulación requerida son menores con este protocolo que con los clásicos con FSHr o FSHu, exclusivamente. Esto sugiere que el protocolo secuencial podría ser benéfico porque utilizar menos dosis, en unidades y en días, implicaría provocar menos efectos indeseables, mayor comodidad y, además, un tratamiento más

				<p>económico. Se obtuvo una tasa de gestación bioquímica y clínica mayor con protocolo secuencial, 20%, que con cualquiera de los otros dos: 12% con FSHr y 18% con FSHu(56)”</p>
22	<p>Humanidan P. et al. Eficacia y seguridad de Folitropina alfa / lutropina alfa en ART: un estudio aleatorizado ensayo controlado en ovario pobre respondedores. Human Reproduction. 2017 (62).</p>	<p>“Demostrar superioridad de una combinación de relación fija de r-hFSH / r-hLH en comparación con r-hFSH en mujeres con POR sometidas a COS para FIV / ICSI (62).”</p>	<p>FSH humana recombinante LH (folitropina alfa más lutropina alfa; r-hFSH / r-hLH) r-hFSH (62).</p>	<p>“El estudio no alcanzó su criterio de valoración principal de superioridad de r-hFSH / r-hLH a r-hFSH en términos de número de ovocitos recuperado después de COS. Además, las tasas de nacidos vivos por ciclo fueron similares en ambos grupos, pero considerablemente más altos que antes informados en estudios retrospectivos que incluyeron pacientes de POR de Bolonia sugiriendo que los protocolos de estimulación de gonadotropina recombinante</p>

				representan una estrategia de tratamiento eficaz en esta desafiante categoría de pacientes (62)”.
23	Barros-Delgadillo JC, Pérez-Ramírez NP, Kava-Braverman A. Repercusión de la elevación prematura de progesterona el día de la aplicación de hCG según la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIV-ICSI. Revista de Ginecología y Obstetricia México. 2016 (57)	“Determinar la repercusión de la elevación de la progesterona en la tasa de embarazo según la respuesta ovárica a la estimulación el día de la aplicación de la hCG en ciclos de fertilización in vitro (57).”	Hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) en forma de folitropina alfa (Gonal F, Merck Serono) con dosis de inicio entre 150- 00 UI/día SC u hormona gonadotropina menopáusica humana (hMG) (Merapur, Ferring) con dosis de inicio entre 75-300 UI/día (57).	“Con la introducción de los análogos de GnRH se logró disminuir el pico prematuro de LH a menos de 2% de los ciclos de estimulación ovárica controlada; sin embargo, se ha observado que en algunos ciclos hay una elevación prematura de las concentraciones séricas de progesterona el día de la aplicación de hCG, incluso en ausencia del pico de LH. El origen de esta elevación prematura de progesterona sigue siendo motivo de estudio, pero parece existir una

				relación de ésta con la dosis de FSH, el número de folículos y las concentraciones de estradiol en los ciclos de estimulación ovárica (57)”
24	Kollmann M, Estrategias para mejorar el resultado de la reproducción asistida en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: revisión sistemática y metaanálisis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 (58)	“Identificar, evaluar y resumir la evidencia actual sobre la eficacia de las estrategias para mejorar las técnicas de reproducción asistida en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (58)”	Protocolos antagonistas y agonistas	“Hay evidencia que sugiere que los protocolos de antagonistas son preferibles a los de agonistas, ya que reducen la tasa de SHO sin interferir con el embarazo confirmado ecográficamente y los nacimientos vivos en las mujeres con SOP. Además, existe evidencia que indica un beneficio del uso de metformina como aporte suplementario en embarazos confirmados ecográficamente y en nacimientos vivos; y que la inducción de la ovulación y la administración de

				<p>estradiol parecen ser igualmente eficaces para la preparación del endometrio antes de la TEC en mujeres con SOP. Para el resto de procedimientos, la evidencia es de muy baja calidad, y por ello no permite extraer conclusiones importantes (58).”</p>
25	<p>Reavey J, Vincent K, Child T, Granne IE. Preparación con gonadotrofina coriónica humana (hCG) en la maduración in vitro (MIV). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 (59).</p>	<p>“Examinar las pruebas acerca de la preparación con hCG en la MIV para determinar la efectividad y la seguridad en las pacientes subfértiles sometidas a reproducción asistida (59).”</p>	<p>Gonadotrofina coriónica humana (hCG).³⁵</p>	<p>“No se encontraron pruebas definitivas de que la preparación con hCG tuviera un efecto sobre la tasa de nacidos vivos, embarazos ni de abortos espontáneos en la MIV. Hubo pruebas de baja calidad que indicaron que la preparación con hCG puede reducir las tasas de embarazos clínicos; sin embargo, estos resultados se vieron limitados por el reducido número de datos incluidos. Como no se dispuso de datos sobre eventos adversos (además del aborto espontáneo) ni</p>

				las reacciones a los fármacos, no se pueden evaluar adecuadamente la seguridad de la preparación con hCG(59).”
--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia.



4.1 Discusión

Sobre la base de los estudios citados anteriormente puede resumirse que los mismos emplean métodos de revisión documental y otros son de carácter experimental o de campo que buscan demostrar y/o comparar la efectividad de fármacos, protocolos o métodos que garanticen el mayor número de nacidos vivos a un menor riesgo para las mujeres que participan en las técnicas de reproducción asistida.

Desde hace ya varios años se vienen realizando estudios experimentales y documentales que buscan explicar la efectividad de estos tratamientos farmacológicos, de manera que sirvan de base a la comunidad científica en pro de garantizar una mayor efectividad de los tratamientos, es por ello, que a través de esta investigación se formuló el propósito de describir la efectividad de los tratamientos farmacológico en la reproducción asistida y describir los riesgos que representan el uso del tratamiento farmacológico en la reproducción asistida. Los estudios graficados permiten responder a estos objetivos tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión expresados en este documento.

De acuerdo a los estudios tomado en cuenta para esta investigación puede señalarse que actualmente en el contexto de la reproducción asistida, la estimulación controlada ovárica es el procedimiento principal que se integra por distintos tratamientos la estimulación controlada ovárica se lleva a cabo por medio del manejo exógeno de gonadotropina para el aumento maduración y reclutamiento folicular. Hoy en día se da diferentes preparados hormonales de folículo estimulante FSH que se disponen para la estimulación controlada ovárica de estos productos los que se utilizan comúnmente son la FSH urinaria humana y FSH recombinante los fármacos con FSH propician el desarrollo del folículo múltiple, es decir, que diversos folículos maduren al mismo tiempo en el ovario. La FSH humana urinaria posee una cantidad de isoformas ácidas elevadas que la recombinante y el FSHr posee una proporción mayor de isoforma menos ácidas. Con respecto a los aspectos biofísicos los isoformas con menor cantidad de ácidos posee mayor vida actividad in vitro pero una vida plasmática menor que los isoformas más ácidos, por lo que las isoformas de FSH tienen un rol básico en un ciclo vital y protocolos de estimulación (56).

En función de ello, el primer estudio de Perelson *et al.* manifiesta que los últimos años el tratamiento de FSH adquiere un rol básico en protocolos ováricos de estimulación controladas en mujeres subfértiles o infértiles de distintas condiciones. Así actualmente la gonadotropina señalada es la estimulación es FSH que igualmente se diferencia de FSHr y

FSHu, éstas tienen diferentes isoformas que proporcionan elementos biológicos y químicos distintos. El elevado costo médico de elementos recombinantes motiva a realizar investigaciones que determine el costo efectividad y la efectividad de tratamientos alternativos para llevar a cabo la estimulación controlada ovárica.

Por su parte, Barros-Delgadillo JC *et al.* (57) se centró en los análogos de GnRH en la estimulación ovárica para los ciclos de fertilización in vitro (FIV) la hormona gonadotropina coriónica humana y la hormona hCG son inyectadas para propiciar la maduración de los óvulos final, asimismo esta hormona genera la ovulación proporcionalmente 36 horas luego de administrarla, debido a ello en ciclos de FIV la hCG es administrada 34 horas previo a la punción folicular, por lo que se hace necesario almacenar los óvulos del ovario antes que se liberen naturalmente en la trompa de Falopio. Se ha demostrado que estos análogos logrado disminuir la incidencia del pico prematuro de hormona luteinizante (LH) incluso a 2%, aproximadamente.¹ Sin embargo, aunque la elevación de la LH precede, en la mayoría de los casos, a la elevación de la progesterona, en algunas pacientes se ha observado una elevación prematura de las concentraciones séricas de esta última, con una incidencia que varía entre 2 y 35%, dependiendo del tipo análogo de GnRH usado. Este fenómeno es relevante porque varios autores lo han relacionado con disminución de la tasa de embarazo en ciclos de fertilización in vitro. En su estudio Barros-Delgadillo JC *et al.* (57) demostró no encontramos diferencias significativas en la dosis de FSH y número de folículos maduros, contrario a lo reportado por otros autores que han utilizado dosis mayores de FSH y más folículos maduros en los ciclos de estimulación ovárica con progesterona. En la bibliografía se reporta que la elevación prematura de las concentraciones de progesterona tiene una incidencia de 13 a 71%, variabilidad dada por el tipo de análogo de GnRH utilizado en la estimulación ovárica, el protocolo de estimulación con gonadotropinas y el punto de corte de progesterona aplicado para definirla (45), Asimismo, Reavey (59), se centró en demostrar las pruebas respectivas de la preparación de hCG en MIV para establecer la seguridad y efectividad en mujeres subfértiles que se someten a la reproducción asistida demuestra contrariamente que el hCG se asocia a una disminución de la tasa de embarazos, alcanzándolo en el 22% de las mujeres que no reciben preparación alguna y entre el 7% al 23% de aquellas que tuvieron una preparación con hCG.

Asimismo, en su estudio, Kollmann M (58) se centró en la eficiencia de los mecanismos para obtener las técnicas de reproducción asistida en aquellas mujeres que padecen de ovarios poliquísticos (SOP), ya su población es mucho más específica pues son pacientes con una condición no tan general como en otros estudios, además de centrarse en fármacos agonista y antagonista. Los fármacos agonistas son cuando se logra la afinidad por el receptor contando

con la eficiencia de la acción y el antagonista muestra afinidad en el receptor sin desencadenar ningún efecto o inhibiendo la acción del agonista. En estos casos el tratamiento primario de la infertilidad relacionada con el síndrome de ovario poliquístico incluye la modificación del estilo de vida (pérdida de peso) y el uso de fármacos para inducir la ovulación monofolicular. Los tratamientos farmacológicos suelen comenzar con el uso de citrato de clomifeno seguido de la administración de gonadotropinas exógenas, con coito programado o inseminación intrauterina. Las mujeres con SOP suelen ser más difíciles de estimular de manera controlada, ya sea que la intención sea inducir una respuesta monofolicular o multifolicular, es más probable que demuestren resistencia a la estimulación y/o una respuesta exagerada y experimenten una tasa de cancelación de ciclo más alta que las mujeres sin SOP. Si bien se puede obtener una gran cantidad de ovocitos durante el TAR, existe la preocupación de que la calidad y madurez de estos ovocitos puedan verse comprometidas. Por lo tanto, estos autores demostraron que los antagonistas de la GnRH reducen las tasas de SHO en comparación con los protocolos de agonistas, pero no dan lugar a una diferencia en las tasas de embarazo de nacidos vivos / en curso y de embarazo clínico, coincide con otros estudios. Los antagonistas de GnRH han surgido como una alternativa a los agonistas de GnRH para prevenir una luteinizante prematura. El aumento hormonal al unirse competitivamente a los receptores para evitar que la GnRH endógena ejerza sus efectos estimulantes sobre las células pituitarias. Esto conduce a una detención inmediata de la secreción de gonadotropinas, lo que resulta en una reducción drástica de la cantidad de gonadotropinas necesarias para la estimulación.⁹⁴, lo que podría explicar la reducción de las tasas de SHO.

Por su parte, Molina (15) presenta una visión más general de las técnicas de reproducción asistida, siendo una de sus dimensiones a valorar la utilización de fármacos, demostrando los protocolos agonistas extensos de gonadotropinas y antagonistas de gonadotrofinas presentan una elevada efectividad en la proporción de ovocitos que se recuperan según el protocolo reducidos agonista de gonadotrofinas. De igual forma, evidencia la deficiencia del protocolo antagonista de gonadotrofina ante el agonista de gonadotrofinas lograr un número mayor de ovocitos recuperados en mujeres con una respuesta ovárica baja y en aquellas con el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Asimismo, Humanidan (62) busco demostrar la seguridad y eficacia de la Folitropina alfa que es una categoría de hormonas foliculoestimulante perteneciente al grupo de hormonas denominadas gonadotropinas y la lutropina alfa que es una hormona folicular estimulante para propiciar la maduración folicular en aquellas pacientes que tiene un severo déficit de hormona luteinizante y FSH.

Bordewijk (63) en su investigación buscó determinar si las gonadotropinas recombinantes difieren de la gonadotropina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG) o de la hormona estimulante del folículo altamente purificada (HP-FSH) de origen urinario en la cantidad total de gonadotropinas necesarias para alcanzar un nacimiento vivo. Las gonadotropinas son medicamentos inyectables que se utilizan para estimular el crecimiento de los ovocitos como parte del tratamiento de FIV. Se utilizan con mayor frecuencia tres tipos de gonadotropinas: FSH de origen urinario, gonadotropina menopáusica humana y FSH recombinante. Se sabe que estas gonadotropinas son igualmente efectivas y seguras, pero se desconoce si difieren en la cantidad requerida. Por lo tanto, se realizó una revisión de la literatura para evaluar si las tres gonadotropinas difieren en la cantidad requerida para lograr un embarazo que conduzca al nacimiento de un niño. Los autores no encontraron diferencias sustanciales en la cantidad requerida entre las gonadotropinas.

La FSH recombinante (rFSH) se fabrica mediante tecnología de ADN recombinante utilizando una línea celular de ovario de hámster chino transfectada con los genes que codifican la FSH humana (folitropina a y folitropina b) o derivada de una línea celular de origen retiniano fetal humano (FE 999049). Tiene un 99% de pureza, no contiene ninguna actividad de LH y es muy similar a la FSH natural. Las gonadotropinas urinarias HP (HP-hMG y HP-FSH) se derivan de la orina de mujeres posmenopáusicas. HP-hMG contiene <5% de proteínas co-purificadas y una proporción 1: 1 de bioactividad de FSH y LH y, debido a los pasos de purificación, HP-FSH contiene <0,1 UI de LH y <5% de proteínas co-purificadas³⁹. Por medios de esta investigación no se evidencia de una diferencia en la cantidad de gonadotropinas por mujer que inició un ciclo de FIV / ICSI y por nacimiento vivo entre rFSH y HP-h HP-FSH.

En tanto, Chua (64), se planteó el analizar y comparar las preparaciones Folitropina alfa recombinante biosimilar versus el producto de referencia (Gonal-F®) en parejas que se someten a un tratamiento con tecnología de reproducción asistida. Las gonadotropinas exógenas se utilizan para tratar la infertilidad induciendo la ovulación o estimulando el desarrollo multifolicular en mujeres que se someten a un tratamiento de reproducción médicamente asistida (MAR). El producto de referencia hormona estimulante del folículo humana recombinante (rhFSH, folitropina alfa) se aprobó por primera vez en Europa en 1995 (GONAL-f®, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) y en los EE. UU. en 1997 (GONAL-f® RFF; EMD Serono, Inc., Rockland, MA) para la inducción del desarrollo multifolicular en mujeres sometidas a tratamiento MAR. Con un pronóstico acumulado de 19,245,492 ciclos de tratamiento en mujeres hasta la fecha (calculado a partir del uso promedio esperado por ciclo de tratamiento y datos de ventas) y una tasa media de nacidos vivos notificada del 21,7%), se

estima que nacieron más de 4 millones de bebés después del tratamiento con GONAL-f®. Estos autores demostraron que el tratamiento con preparaciones biosimilares de folitropina alfa probablemente resulte en una menor probabilidad de nacimiento vivo, embarazo clínico y en curso en comparación con el producto de referencia. Los datos de seguridad mostraron que las preparaciones biosimilares conllevaban un riesgo similar de SHO, embarazo ectópico y embarazo múltiple en comparación con el producto de referencia.

En el estudio de Klaus (41) se buscó comparar la eficacia de la hormona estimulante del folículo humana recombinante alfa (r-hFSH alfa; GONAL-f®) con gonadotropina menopáusica humana altamente purificada en orina (hMG HP; Menogon HP®), durante los tratamientos de tecnología de reproducción asistida (ART) en Alemania. Se sugiere que el tratamiento con preparaciones biosimilares de folitropina alfa probablemente resulte en una menor probabilidad de nacimiento vivo, embarazo clínico y en curso en comparación con el producto de referencia. Los datos de seguridad mostraron que las preparaciones biosimilares conllevaban un riesgo similar de SHO, embarazo ectópico y embarazo múltiple en comparación con el producto de referencia.

Mahony (66) afirma en su estudio que las gonadotropinas exógenas se utilizan para tratar la infertilidad induciendo la ovulación o estimulando el desarrollo multifolicular en mujeres que se someten a un tratamiento de reproducción médicamente asistida, Teniendo esto en cuenta que en su estudio el objetivo de este metanálisis fue investigar si existían diferencias en las tasas de nacidos vivos, clínicos y de embarazos en curso entre, preparaciones biosimilares de folitropina alfa y el producto de referencia utilizando datos de ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados y de otras fuentes de datos fiables, con el fin de proporcionar un análisis completo que tenga en cuenta todas las pruebas disponibles. Los hallazgos muestran que, aunque el número de ovocitos recuperados fue ligeramente mayor (un huevo más en todos los estudios, excepto en el estudio Follitrope® que informó dos huevos más), se informaron tasas de embarazo más bajas con las preparaciones biosimilares en comparación con el producto de referencia. Este metanálisis sugiere que el tratamiento con preparaciones biosimilares de folitropina alfa probablemente resulte en una menor probabilidad de nacimiento vivo, embarazo clínico y en curso en comparación con el producto de referencia.

Por su parte, Fetemi (67) determinó que el ajuste de la dosis durante la estimulación con gonadotropinas, dependiendo de la respuesta ovárica, es muy frecuente (40,7 %) durante la SG en los ciclos de TRA en la práctica real en los EE. UU. Las disminuciones de dosis fueron el ajuste de dosis más común (más del 60 % de los ciclos), casi una quinta parte de los ciclos incluyeron aumentos y disminuciones, y las pacientes con reserva ovárica más pobre

comenzaron con una dosis más alta. Los ajustes de dosis durante la estimulación con gonadotropinas se usan para todo tipo de pacientes, pero son más frecuentes en pacientes más jóvenes y aquellas con mayor reserva ovárica y diagnóstico de trastornos de la ovulación/SOP. Se justifican más análisis para determinar si el ajuste de la dosis afecta los resultados, como el número de ciclos cancelados, los ovocitos recuperados y los embriones disponibles para transferencia/criopreservación.

En un estudio realizado por Velthuis (68) donde se informó la frecuencia de SHO y trombo embolismo con folitropina alfa original (GONAL-f) según la base de datos de seguridad global de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y una revisión sistemática de los datos publicados, la dosis de r-hFSH, la incidencia estimada de ajuste de la dosis de r-hFSH durante la estimulación ovárica fue de hasta el 45 %, y los aumentos de dosis ocurrieron con más frecuencia que las disminuciones de dosis. El ajuste de dosis fue más frecuente en pacientes que recibieron un agonista de GnRH que un antagonista de GnRH, y se informó en pacientes con una respuesta predicha mala, normal o alta. En pacientes con mala respuesta ovárica, aumentar la dosis de FSH durante la estimulación ovárica puede aumentar el número de ovocitos recuperados y reducir el riesgo de cancelación del ciclo debido a una respuesta insuficiente; por el contrario, en pacientes en los que se prevé una hiporrespuesta a la FSH, la disminución de la dosis de FSH puede reducir el riesgo de SHO y el riesgo relacionado de cancelación del ciclo.

En el caso del estudio de Yingpu (69), centrado en comparar las respuestas ováricas después de la administración de dos preparaciones de hormona estimulante del folículo recombinante (r-FSH) bajo regulación a la baja del análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), llevamos a cabo una fase 3, aleatorizada, multicéntrica, con evaluador ciego, con control activo, paralela estudio en grupo, indico que de un total de 451 pacientes con infertilidad fueron aleatorizados para recibir la jeringa precargada Folitrope™ o Gonal-F® Bolígrafo para estimulación ovárica. El número medio de ovocitos recuperados fue de 14,9 en el Folitrope™ grupo de jeringas precargadas y 12,8 en el Gonal-F® Grupo de bolígrafos. El intervalo de confianza del 95 % en la diferencia del número de ovocitos entre los grupos fue [-0.1, 4.2], lo que demuestra que Folitrope™ Jeringa precargada no era inferior a Gonal-F® Lápiz. Las tasas de embarazo clínico (Follitrope™ Jeringa precargada frente a Gonal-F® Pen: 55,4 % frente a 51,9 %) y las tasas de embarazo en curso (44,1 % frente a 43,0 %) fueron similares entre los grupos. No se observaron eventos adversos clínicamente significativos en ninguno de los grupos. En resumen, nuestro estudio indica que Folitrope™ La jeringa precargada es segura y eficaz para la estimulación ovárica.

Giorgia (70) examina el impacto de un enfoque farmacogenómico personalizado sobre la suplementación con LH en los resultados de la tasa de embarazo y nacidos vivos en comparación con los enfoques tradicionales, esclareciendo que. La suplementación con LH juega un papel crucial en el COS. En el caso de las hiporespondedoras con reservas ováricas adecuadas, la respuesta ovárica al protocolo de estimulación mejoró cuando se añadió la suplementación con LH a las dosis de FSH. LH ayuda al crecimiento, mejora el desarrollo y desencadena la ovulación de los folículos maduros. La LH también es fundamental para la diferenciación del folículo maduro al cuerpo lúteo y mantener la función lútea normal para garantizar el funcionamiento gonadal adecuado.

Kirshenbaum (71) comparamos los resultados de SG de dos preparaciones de actividad de LH: LH recombinante y HPhMG, en las que la actividad de LH se deriva principalmente de hCG. Las pacientes tratadas con rFSH+rLH produjeron números significativamente más altos de ovocitos maduros y ovocitos fertilizados, con una tasa de embarazo por transferencia no significativamente más baja (15 % frente a 29 %, respectivamente, P_{AGS}=0,3), en comparación con los tratados con HP-hMG. LH y hCG son hormonas glicoproteicas heterodiméricas que comparten aproximadamente un 85% de identidad estructural. Ambos se unen a un receptor mutuo de LH/coriogonadotropina (LH/CGR), un receptor acoplado a proteína G con un dominio de unión extracelular al que se unen LH y hCG en regiones distintas y específicas. La estructura molecular distinta de las subunidades beta-LH y beta-hCG da como resultado diferentes cambios conformacionales de LH/CGR, lo que lleva a la activación de diferentes cascadas intracelulares. Las reacciones intracelulares posteriores al receptor incluyen una activación de la adenilato ciclasa, que aumenta la reserva intracelular.

En su estudio Luo (72) explora la asociación entre los niveles séricos de LH y la tasa acumulativa de nacidos vivos (CLBR) dentro de un ciclo completo, y el impacto de los niveles séricos de LH en la tasa de nacidos vivos (LBR) después de la transferencia inicial de embriones (ET) considerando diferentes estrategias de ET (frescos o congelados). Afirmando que el protocolo del antagonista de la hormona liberadora de abordar estas consideraciones. gonadotropina (GnRH) ya ha sido uno de los principales protocolos de estimulación ovárica controlada (COS) debido a su comodidad, seguridad y eficacia comparable en comparación con el protocolo largo clásico del agonista de la GnRH Por lo tanto recomienda la estimulación ovárica adaptada individualmente. Aunque necesitan más confirmación, nuestros resultados indican que se debe prestar más atención a los niveles y actividades de LH, especialmente cuando el desarrollo folicular fue asincrónico con los perfiles de hormonas séricas al realizar COS, para ajustar la medicación.

Seguidamente, es importante el abordaje de los hallazgos de Conforti (73), que indico que el cotratamiento con r-hFSH/rhLH durante la OS aumenta tanto las tasas de embarazo clínico como las tasas de implantación en mujeres de entre 35 y 40 años que se sometieron a OS para FIV. El tratamiento conjunto con R-hFSH/r-hLH se asoció con menos ovocitos recuperados; sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto al número de ovocitos MII recuperados entre los grupos. La tasa de aborto espontáneo no difirió entre la población general y las mujeres de 35 a 40 años. Por su parte, Jeschke (74) explica que el Ca específico del esperma. El canal CatSper registra señales químicas que ayudan a los espermatozoides humanos a fertilizar el óvulo. Los principales ejemplos son la progesterona y la prostaglandina E.₁ que activan CatSper sin involucrar receptores nucleares clásicos y acoplados a proteína G, respectivamente.

Sobre el análisis de la LH humana recombinante (r-hLH), Alviggi (75), demuestra que La terapia con gonadotropina es fundamental en la estimulación ovárica. la evidencia sobre la eficacia de la suplementación con r-hLH en poblaciones específicas de mujeres normogonadotrópicas que se someten a OS en ciclos de TRA. El uso de rhLH en mujeres con hiperrespuesta a r-hFSH exógena se informó por primera vez en una serie de estudios realizados. Estas mujeres normoovulatorias y normogonadotrópicas se diferencian de las clásicas que responden mal en el sentido de que suelen ser más jóvenes y tienen una reserva ovárica normal de la misma edad.

Por su parte, Mohammadi (76) se encargó de demostrar el efecto de Myo-inositol en las tasas de fertilidad en pacientes con respuesta ovárica pobre en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida: un ensayo clínico aleatorizado. Afirmando que la suplementación con mioinositol en el tratamiento de TRA mejoró significativamente los resultados de TRA, como la tasa de fertilización, el índice de sensibilidad ovárica de gonadotropina (OSI) y redujo significativamente las unidades requeridas de gonadotropina.

Sobre el protocolo de estimulación ovárica amigable y el protocolo antagonista el estudio de Huang (77) el uso de FSH de acción prolongada en PPOS tiene un resultado reproductivo comparable con el de FSH de acción prolongada en un protocolo antagonista. La mayoría de las publicaciones hasta la fecha sobre PPOS se basan en HMG y no se ha informado si MPA-PPOS es comparable con el protocolo antagonista en la aplicación de FSH de acción prolongada. Por lo tanto, nuestro estudio es el primero en comparar PPOS versus protocolo antagonista con uso de FSH de acción prolongada.

Yu (78) indica que el desarrollo de la hiperestimulación ovárica controlada (HOC), que permite que múltiples ovocitos crezcan y maduren simultáneamente, ha allanado el camino

para la fertilización in vitro (FIV), transferencia de embriones. Demostrando que PPOS podría suprimir significativamente el aumento de LH y producir resultados más satisfactorios, incluido un mayor número de folículos dominantes, ovocitos recuperados, ovocitos maduros MII, ovocitos fertilizados normales, embriones divididos, embriones de alto grado, número de embriones elegibles para criopreservación, tasa de nacidos vivos y disminución de la tasa de aborto espontáneo.

Mu (79) indica en su estudio que, En comparación con el protocolo ultracorto, el protocolo PPOS mejora la cantidad de folículos, la cantidad de óvulos, el embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos en pacientes con POR. El protocolo PPOS podría, por lo tanto, proporcionar una nueva estrategia de tratamiento para inducir la ovulación en pacientes con POR.

Finalmente, Yildiz (80) afirma que PPOS produjo significativamente más AOC y más ovocitos en metafase II que los ciclos de antagonistas de GnRH flexibles con un consumo de gonadotropina y una duración de la estimulación similares. No hubo ovulaciones prematuras en los ciclos de fPPOS o antagonista de GnRH. Además, las receptoras de ovocitos frescos de los ciclos de fPPOS tenían tasas similares de nacidos vivos/embarazo en curso que las receptoras de ovocitos frescos de los ciclos de antagonistas de la GnRH.

Los riesgos de los fármacos de reproducción asistida fueron poco abordados en los estudios consultados, no obstante, Chua (64) indico que los tratamientos farmacológicos deben ajustarse a las características de propias de cada persona. Por su parte, Reavey et al.³⁶ indico que los efectos secundarios de la gonadotropina son habitualmente leves y transitorios como nauseas, cefaleas (dolores de cabeza) o mastalgia (tensión mamaria dolorosa). Estos efectos se presentan aproximadamente en el 10%-20% de las pacientes, se toleran bien y remiten al finalizar el tratamiento. Mientras que en la visión más general de Molina³⁷ se esclarece que los riesgos de la aplicación de los fármacos se observan en embarazos múltiples, cáncer de mama y trombosis.

Los estudios anteriormente explicados fueron realizados bajo los métodos experimentales y documentales, basados en fuentes primarias y secundarias que buscaron en esencia medir la efectividad de diversos protocolos y medicación empleada en los tratamiento de reproducción asistida que garanticen la mayor cantidad de nacidos vivos, enfatizándose que las gonadotropinas son las que presenta mayor efectividad al momento de su implementación q que el protocolo de antagonistas son específicamente a los de agonistas reduciendo la tasa de SHO sin afectar un embarazo ecográficamente demostrado y el nacido vivo en aquellas mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. De igual forma Contreras et al (36), propuso una

alternativa basada en la reducción de costo como es la utilización de estrategias novedosas como el protocolo de estimulación ovárico amigable, empleando farmacología de prolongada acción cuando estos puedan ser de buena calidad y rentables, demostrando en su investigación la estimulación ovárica con Corifolitropina alfa demuestran precios proporcionalmente menor que el manejo de FSHr, y aunque el factor económico no represento un aspecto a estudiar, es importante mencionarlo a fin de que se realicen más investigaciones orientadas a esta vertiente, ya que muchas mujeres y parejas no cuentan con la accesibilidad económica para realizarse tales tratamientos.

En cuanto a la edad, está se reconoce como un elemento que determina ciertamente la fertilidad de la pareja y su relevancia se suscita de acuerdo a las decisiones aplicadas por la sociedad en atrasar la maternidad para alcanzar mayor estabilidad profesional y financiera de las mujeres que participan en los artículos científicos consultado, donde se pudo conocer que el estudio de Perelson *et al* (56) el total de pacientes fue de 299, donde la media de edad de las mujeres de 35.2, siendo de un rango de edad de 30 a 40 años a quienes se les aplicaron el Protocolo secuencial de gonadotropinas FSHu + FSHr. Por su parte, en el estudio de Barros-Delgadillo *et al.* (57) establecieron que en 663 participantes la edad media fue de 33 años a quienes se les aplico FSHr en forma de Folitropina alfa y hCG. Por su parte, en la revisión documental de Molina y Guerra (37) se conoció que la edad promedio de las mujeres participantes en los estudios consultados oscilaban entre los 28.7 y los 40 años de edad, asimismo, indico que el administrar previamente la hormona DHEA en mujeres de edad avanzada con una reserva ovárica normal. Cabe destacar que Humanidan *et al.* (62) evidencio que la edad no tiene incidencia significativa en la cantidad de ovocitos recuperados, pero si demostró una interacción significativa entre la edad y el grupo de tratamiento indicando que el efecto del tratamiento fue diferente entre los dos grupos de edad. En pacientes <35 años ($n = 118$) una mayor se observó el número medio de ovocitos recuperados con r-hFSH / r-hLH, en comparación con r-hFSH mientras que, en pacientes ≥ 35 años ($n = 821$), se observó un menor número medio de ovocitos recuperados con r-hFSH / r-hLH (3.3) en comparación con r-hFSH, de igual forma afirma que es el protocolo de agonistas de la GnRH, seguido del protocolo de antagonistas de la misma GnRH el que muestra mayor efectividad en mujeres mayores de 40 años. Se puede indicar por tanto que entre los artículos consultados no se tomó en cuenta la edad para determinar la efectividad de algún tratamiento en los distintos grupos de edad, sin embargo, puede observarse que los tratamientos farmacológicos de reproducción asistida suelen darse en mujeres entre los rangos de edad de 30 a 40 años donde convenientemente se aplican tratamientos con gonadotropinas, especialmente los medicamentos con FSH. De igual

forma se logran mayor recuperación de ovocitos con r-hFSH / r-hLH, pero en mujeres mayores de 40 años puede recuperarse más ovocitos con r-hFSH.

5. CONCLUSIONES

Al abordar la investigación sobre reproducción asistida se puede decir que se ha convertido en una alternativa novedosa para aquellas parejas que presentan infertilidad, por lo que el estudio de ella requiere de una mayor amplitud teórica y práctica a fin de garantizar resultados positivos a parejas que desean concebir y tener un hijo. En función de los objetivos propuestos se presentan las siguientes conclusiones:

Los tratamientos farmacológicos más empleados son los análogos de la GnRH son usados para la supresión de hormonas hipofisarias que participan en el ciclo menstrual de la paciente, ello se lleva a cabo con dos propósitos: el control preciso de la ovulación y la respuesta ovárica, por su parte las gonadotropinas que son tratamientos de hormonas cuyo propósito el desarrollo de un folículo en uno de los ovarios, expulsando un óvulo maduro al momento de elaboración a mayor escala.

En las investigaciones consultadas se demostró la efectividad de cada uno de estos fármacos no obstante en el caso de los análogos de GnRH se comprobó que los agonistas que se acoplan al receptor de la hormona GnRH en la hipófisis provocando una liberación brusca de gonadotropinas mostraban menor efectividad en comparación con análogos antagonistas cuyo efecto inhibitor inmediato y directo. Así, los análogos de la GnRH bloquean la hipófisis casi inmediatamente a su administración. Asimismo, se corroboró la efectividad de las gonadotropinas especialmente en secuencial de gonadotropinas FSHu + FSHr aunque la efectividad de una sobre la otra no es tan significativamente estadística. De igual forma, surge la notoriedad de la HCG intrauterina que permite inducir la maduración final de los óvulos, aunque los estudios consultados concluyen que todo dependerá de las características de los pacientes y el cumplimiento del tratamiento tal y como lo indique el médico especialista.

Sobre los tratamientos farmacológicos usados en pacientes de 20 a 30 años, los estudios no fueron concluyentes sobre este rango de edad.

Sobre los tratamientos farmacológicos usados en pacientes de 30 a 40 años, observa una mayor aplicación de FSHr en forma de folitropina alfa y hCG. Asimismo, se demostró mayor recuperación de ovocitos con la combinación de r-hFSH (hormona folículo estimulante humana recombinante) r-hLH (hormona luteinizante humana recombinante).

En cuanto a tratamientos efectivos usados en pacientes de mayores de 40, se alcanza mayor recuperación de ovocitos con la hormona folículo estimulante humana recombinante (r-hFSH). Asimismo, los protocolos de agonistas de la GnRH, seguido del protocolo de antagonistas de la misma GnRH el que muestra mayor efectividad en mujeres mayores de 40 años.



6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Dyer C, Racowsky C, Mouzon R. Glosario internacional sobre atención de la infertilidad y la fertilidad. [Internet]. Fertil Steril. 2017, 108(3). [Consultado: 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760517/>.
2. Tellum T, Omtvedt M, Naftalin J, Hirsch M, Jurkovic D. Tellum T. Una revisión sistemática de informes de resultados y medidas de resultado en estudios que investigan el tratamiento con preservación del útero para la adenomiosis. [Internet]. Hum Reprod Abrir, 2021 (3). [Consultado: 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34466664/>
3. Roa Y. La infertilidad como problema de salud pública en el Perú. [Internet]. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2012. 58 (2). [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322012000200003
4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. [Internet]. PLoS Med. 2012, 9(12). [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356.
5. Sañudo Toca L. Consecuencias de la infertilidad/esterilidad en la salud de la mujer. Consequences of infertility/sterility in woman's health [Internet]. 2016 [Consultada: 28 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/5195>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión (CIE-11). [Internet]. Ginebra: OMS, 2018. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
7. Neciosup V. Problemas de Política y Estado Situacional de las técnicas de reproducción humana asistida en el Perú: Departamento de Investigación Documentaria Parlamentaria del Congreso de la República del Perú 2018. [Internet]. Congreso de la República del Perú . 2018. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en:

https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con5_uibd.nsf/25ADE7B6962521CC0525834A00726952/%24FILE/reproduccion_asisitida_N20.pdf

8. Villanueva-Ccoyllo S, Roldan-Arbieto L. Factores de riesgo para infertilidad en mujeres en un Hospital Peruano. [Internet]. Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2020, 20 (2) 186-192. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000200186&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2840>.
9. Deyhoul N, Mohamaddoost T, Hosseini M. Infertility-Related Risk Factors: A Systematic Review. [Internet]. Int J Womens Health Reprod Sci. 2017; 5(1):24-9. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: 10.15296/IJWHR.2017.05.
10. Malo Chiclayo CC, Marin Chalan LB. Relación entre los factores de riesgo reproductivo y la infertilidad de las trabajadoras sexuales atendidas en e Hospital Regional Docente de Trujillo 2016. [Internet]. Univ Priv Antenor Orrego – UPAO. 2017. [Consultada: 1 de junio de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/3029>.
11. Vargas L, Pella B, Alarcón F, Vargas A, Vargas A. Diez años de reproducción asistida de alta complejidad en los Andes del Perú. [Internet]. Revista Peruana Ginecológica y Obstetricia. 2016. [Consultada: 1 de junio de 2021]. 62(4): 355-361. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000400003&lng=es.
12. Mallikarjuna MN, Rajeshwari BV. Selected risk factors of infertility in women: case control study. [Internet]. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2015. [Consultada: 1 de junio de 2021]. 4(6):1714 -19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20151129>.
13. Caro T, Elsa C. Abordajes terapéuticos sobre infertilidad en mujeres atendidas en el servicio de fertilidad del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2018. Univ Priv S Juan Baut [Internet]. 2019 [Consultada: 28 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/2014>
14. Sánchez J, Ñique C. ¿Será moralmente ético el uso de técnicas de reproducción asistida? [Internet]. Rev. Cuerpo Med. HNAAA, 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 14(1): 106-107. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000100021&lng=es. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.910>.

15. D'Arpe S, Di Feliciano M, Candelieri M, Franceschetti S, Piccioni MG, Bastianelli C. Función ovárica durante la anticoncepción hormonal evaluada por marcadores endocrinos y ecográficos: una revisión sistemática. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 436 - 48.
16. Zegers-hochschild F, Adamson D, Dyer S, Racowsky C, Mouzon J, De Sokol R, Simpson L. *The International Glossary on Infertility and Fertility Care*, 2017. [Internet]. *Fertility and Sterility*. 2017, 108(3), 393–406. [Consultada: 28 de mayo de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>.
17. Benbella A, Aboulmakarim S, Hardizi H, Zaidouni A, Beza R. Infertility in the Moroccan population: An etiological study in the reproductive health centre in Rabat. [Internet]. *Pan African Medical Journal*, 30, 1–7. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.204.13498>
18. Oliver J. Estudio de la pareja con disfunción reproductiva. [Internet]. 2016. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
19. Vizcaíno M, Vizcaíno Y, Rodríguez T, Vizcaíno YM, de Vales Linares MJ. Dilemas bioéticos en los procedimientos asistenciales en la reasignación sexual y reproducción asistida. [Internet]. *Invest Medicoquir*. 2020; 12(3). . [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98656>.
20. Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou P-H. Risk factors for female infertility in an agricultural region. [Internet]. *Epidemiol Camb Mass*. 2003. 14(4):429-36. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: DOI: 10.1097/01.EDE.0000071407.15670.
21. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. [Internet]. *Clinical Biochemistry*, 62 2018. (March), 2–10. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>

22. Quintana A, Elodia M, Rivas M, Jan A, González O. Caracterización de mujeres con infertilidad de causa endocrina. [Internet]. Revista de endocrinología. 2020. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 246–256. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/735>.
23. Dickey R. The relative contribution of assisted reproductive technologies and ovulation induction to multiple births in the United States 5 years after the Society for Assisted Reproductive Technology/American Society for Reproductive Medicine recommendation. Fertil Steril. 2007; 88.
24. Gámez D, Batista AD, Vaillant M, Dueñas O, Varona P. Caracterización clínico-epidemiológica de parejas infértiles. [Internet]. Rev Cubana Med Gen Integr. 2019 [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 34(4). Disponible en: <http://www.revmgj.sld.cu/index.php/mgj/article/view/999>.
25. Benavides Montes de Oca R. Factores de Riesgo Asociados a Infertilidad en Mujeres Atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Daniel Alcides Carrión de Tacna de Enero de 2012 a Diciembre de 2016. [Internet]. Univ Priv Tacna. 2019. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 34(4). Disponible en: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/425436>
26. Huapaya R, Angeles MDL. Factores de riesgo asociados a la infertilidad en mujeres entre 25 a 35 años atendidas en el consultorio de infertilidad del Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo 2018. [Internet]. Univ Priv S Juan Baut. 2019. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/1967>
27. Soyly LÍ, Jensen A, Juul KE, Kesmodel US, Frederiksen K, Kjaer SK. Coffee, tea and caffeine consumption and risk of primary infertility in women: a Danish cohort study. [Internet]. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 97(5):570-6. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: DOI: 10.1111/aogs.13307.
28. Peyromusavi F, Barouni M, Naderi T, Shahravan A. Factors Affecting Response to Infertility Treatment: Case of Iran. [Internet] Global Journal of Health Science. 2016, 8(1), 118–123. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n1p118>.

29. Bladilo A, Torre N, Herrera M. Las técnicas de reproducción humana asistida desde los derechos humanos como perspectiva obligada de análisis. [Internet]. Revista IUS, 2017. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 11(39). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-21472017000100002&lng=es&tlng=es.
30. Campos J. Medicina Reproductiva en la consulta ginecológica. [Internet]. Editorial Medina. 2020. [Consultada: 27 de mayo de 2021]. Disponible en: www.flasog.org.
31. Ascenzo A. Biología en reproducción asistida: Introducción. [Internet]. Rev. peru. ginecol. obstet. 2018. [Consultada: 27 de mayo de 2021]. 64(2): 211-212. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000200009&lng=es. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2080>.
32. Heredia Benito M, Sánchez Ruiz de Gordo M, Ruiz Martín de la Torre R, López Sánchez P, Flor García A. Fármacos e infertilidad: revisión. [Internet]. Clínica E Investig En Ginecol Obstet. 2016. [Consultada: 27 de mayo de 2021]. 39(2):69-72. Disponible en: [10.1016/j.gine.2011.09.004](https://doi.org/10.1016/j.gine.2011.09.004).
33. Muñoz L. Implicancias legales de regular jurídicamente la inseminación artificial heteróloga en el Perú, 2017. [Internet]. Repositorio de la Universidad Autónoma. [Consultada: 27 de mayo de 2021]. 39(2):69-72. Disponible en: <http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/9230>.
34. Valdés C. El acceso a algunas técnicas de reproducción humana asistida: "Crónica de una vida anunciada". [Internet]. Revista IUS, 2017. [Consultada: 27 de mayo de 2021]. 11(39). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-21472017000100003&lng=es&tlng=es.
35. Ernesto L, Velando E. Estimulación ovárica en reproducción asistida. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 2016, 58(3), 197–205. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v58i71>
36. Gomel V. From laparotomy to laparoscopy to in vitro fertilization. Fertility and Sterility. 2019, 112(2), 183–196. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.028>.

37. Germán R. Técnicas de reproducción humana asistida: determinación legal de la filiación y usuarias en el derecho comparado. [Internet]. Cuadernos de Bioética, 2017. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. XXII (2): 201-214. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87519895005>
38. Realin N, Macias C, Machado S, Rodríguez E, Díaz L, Maynard R. La reproducción humana asistida como problema bioético. [Internet]. Revista Información Científica [Internet]. 2016. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 63 (3). Disponible en: Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757313028>
39. Acuña M, Técnicas de Reproducción humana asistida, Desafíos del siglo XXI: una mirada transdisciplinaria. Maricruz Gómez de la Torre (dir.), Abeledo Perrot Thomson Reuters, Santiago. [Internet]. Revista de Derecho - Universidad Católica del Norte. 2013, [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 20 (1): 413-419. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=371041327018>.
40. Straw C, Scardino M, Pérez A. La mirada de usuarios de técnicas de reproducción asistida con donante o gestante en relación con los embriones. [Internet]. Revista del Instituto de Ciencias Jurídicas de Puebla AC, 2017. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 11 (39): 1-26. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=293250096011>
41. Ortiz R., Acevedo B. Reproducción asistida y salud infantil. [Internet]. Pediatría Atención Primaria. 2017. [Internet]. XII (48): 651-671. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=366638727011>
42. Viera M. Sujetos y cuerpos asistidos. Un análisis de la reproducción asistida en el Río de la Plata. Civitas. [Internet]. Revista de Ciências Sociais, 2015; [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 15 (2): 350-368. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=74241122014>
43. Ryan A, Wang S, Alvero R, Polotsky R. Prolonged gonadotropin stimulation for assisted reproductive technology cycles is associated with decreased pregnancy rates for all women except for women with polycystic ovary syndrome. . [Internet]. J Assist Reprod Genet. 2016. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 31(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24865669/#:~:text=Women%20with%2013%20days%20or,embryos%20transferred%20and%20PCOS%20diagnosis.>

44. Colditz, G, Hankinson, S, Hunter D. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. [Internet]. N Engl J Med. 2016. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 332. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7753136/#:~:text=Results%3A%20The%20risk%20of%20breast,compared%20with%20postmenopausal%20women%20who.>
45. Breteau P, Chanavaz-Lacheray I, Rubod C, Turck M, Sanguin S, Pop I, Roman, H. Pregnancy Rates After Surgical Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis in Infertile Patients With at Least 2 Previous In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Failures. [Internet]. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2019. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.032>
46. Okamoto Y, Jinno H, Itoh S, Shibutani S. Okamoto Y. Estrógenos clorados menos cancerígenos aplicables a la terapia de reemplazo hormonal. [Internet]. Int J Mol Sci. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281275/>
47. Agrawal N, Fayyaz S. Evaluation of endoscopic procedures in terms of achieving pregnancy in female infertile patients: An experience at a single tertiary care center. [Internet]. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2018; [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 47(9). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/327230914_Evaluation_of_endoscopic_procedures_in_terms_of_achieving_pregnancy_in_female_infertile_patients_An_experience_at_a_single_tertiary_care_center.
48. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. [Internet]. Clin Epidemiol. 2013. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 18(6). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.2147/clep.s37559>
49. Prados F. Registro de inseminación artificial de la Sociedad Española de Fertilidad de los años 2012 y 2013. [Internet]. Medicina Reproductiva y Embriología clínica. 2017. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 4 (3). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-reproductiva-embriologia-clinica-390-articulo-registro-inseminacion-artificial-sociedad-espanola-S2340932017300324>
50. Hasdemir P, Kamali M, Calik E. Comparison of success rates of embryo transfer on weekdays and weekends. [Internet]. International Journal of Fertility and Sterility.

- 2016; [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 10(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845529/>.
51. De La Fuente A, Boada M, Romeu A, Ballescá, J, Reche A, Muñoz M. Manual de buena práctica clínica en reproducción asistida. [Internet]. Sociedad Española de Fertilidad. 2016; [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 142. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/manualBuenaPractica.pdf>
52. Librado M, Gonzalo T, Cuauhtémoc T, Gutiérrez-Bastida G. Aniversario de la Revista de Sanidad Militar Protocol Infertility Clinic Women's Specialties. [Internet]. Rev Sanid Milit Mex. 2017. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 66(3). Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2019/06/infertility-workup-for-the-womens-health-specialist>
53. Grodstein F., Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M., Rosner B., Fuchs C., Hankinson SE, Hunter DL. Terapia hormonal posmenopáusica y mortalidad. [Internet]. N. Engl. J. Med. 2016. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. 336: 1769-1775. Disponible en: 10.1056 / NEJM199706193362501.
54. Urrú Tia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc). 2016, 135(11), 507–511. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
55. Beltrán Ó. Revisiones sistemáticas de la literatura. Revista Scielo. 2005. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n1/v20n1a09.pdf>
56. Perelson I, Ruesta C, Sánchez M, Cristóbal I, Neyro J. Protocolos de estimulación ovárica en inseminación artificial según el patrón utilizado de glicosilación de la hormona folículo estimulante. [Internet]. Revista de Ginecología y Obstetricia México. 2017. [Consultada: 28 de junio de 2021]. 85 (9). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=74441>
57. Barros-Delgadillo JC, Pérez-Ramírez NP, Kava-Braverman A. Repercusión de la elevación prematura de progesterona el día de la aplicación de hCG según la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIVICSI. [Internet]. Ginecol Obstet Mex. 2016.

- [Consultada: 28 de junio de 2021]. 84(6):331-344. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom166b.pdf>.
58. Kollmann M, *et al.* Estrategias para mejorar el resultado de la reproducción asistida en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: revisión sistemática y metaanálisis. [Internet]. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016. [Consultada: 28 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/f082a247-3680-4434-b8ebfda62ab81985.ppt>
 59. Reavey J, Vincent K, Child T, Granne IE. Human chorionic gonadotrophin priming for fertility treatment with in vitro maturation. [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD008720. [Consultada: 28 de junio de 2021]. Disponible en: DOI: 10.1002/14651858.CD008720.pub2.
 60. Castro E. Evaluación económica de la corifolitropina alfa versus las Gonadotropinas en la estimulación ovárica de donantes de ovocitos. [Internet]. Medicina Reproductiva y Embriología Clínica. 2018. [Consultada: 28 de junio de 2021]. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/issue/download/367/33>.
 61. Molina V, Guerra M. Análisis de la eficacia de las técnicas de reproducción asistida: una revisión sistemática. Anales del sistema Sanitario de Navarra [Internet]. 2018. [Consultada: 28 de mayo de 2021]; Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272018000100107
 62. Humanidan P. et al. Eficacia y seguridad de folitropina alfa / lutropina alfa en ART: un estudio aleatorizado ensayo controlado en ovario pobre respondedores. [Internet]. Human Reproduction. 2017. Consultada: 28 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew360>
 63. Bordewijk EM, *et al.* Cantidad requerida de rFSH, HP-hMG y HPFSH para alcanzar un nacimiento vivo: una revisión sistemática y un metanálisis. [Internet]. Human Reproduction Open. 2018. [Consultada: 28 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/32/7/1537/3854677>.
 64. Chua S, *et al.* Folitropina alfa recombinante biosimilar preparaciones versus el producto de referencia (Gonal-F®) en parejas que se someten a un tratamiento con tecnología de reproducción asistida: una revisión sistemática y un metanálisis.

- [Internet]. Biología reproductiva y endocrinología. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00727-y>
65. Klaus B. Eficacia comparativa de la hormona estimulante del folículo humana recombinante alfa (r-hFSHalfa) versus gonadotropina menopáusica humana urinaria altamente purificada (hMG HP) en tratamientos de tecnología de reproducción asistida (ART). [Internet]. Biología Reproductiva y endocrinología. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00768-3>.
66. Mahony, M., Hayward, B., Mottlas, G., Richter, K., Bell, S., Bola, D., D'Hooghes, T. Ajuste de la dosis de la hormona estimulante del folículo humano recombinante Alfa en la práctica clínica de EE. UU.: un análisis observacional retrospectivo de una base de datos de registros médicos electrónicos del mundo real. [Internet]. Fronteras en endocrinología. 12. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://europepmc.org/article/med/34956077>.
67. Fetemi, H., Bilger, W., Denis, D., Griesinger, G., La Marca, D., Longobardi, S., Mahony, M., Yin, X., D'Hooghe, D. Ajuste de la dosis de la hormona estimulante del folículo (FSH) durante la estimulación ovárica como parte de la reproducción médicamente asistida en estudios clínicos: una revisión sistemática que abarca 10 años (2007-2017). [Internet]. Biología Reproductiva y Endocrinología. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00744-x>.
68. Velthuis, E., Hubbard, J., Longobardi, S., D'Hooghe, T. La frecuencia del síndrome de hiperestimulación ovárica y tromboembolismo con la folitropina alfa humana recombinante original (GONAL-f) para la reproducción médicamente asistida: una revisión sistemática. [Internet]. Adv Ther. 2020. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01512-w>.
69. Yingpu, I., Zhang, S., Quan, C., LV, J., LV, W., Qian, Y. Weiyng L. Eficacia y seguridad de la hormona folículo estimulante humana recombinante en pacientes sometidos a in vitro fecundación-transferencia embrionaria. [Internet]. Aging. 2020. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138541/>

70. Georgia, R., *et al.* Efecto del polimorfismo del gen LHCGR (rs2293275) en los resultados del protocolo de suplementación de LH en segundos ciclos de FIV: un estudio retrospectivo. [Internet]. *Fronteras en Endocrinología*. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.628169>.
71. Kirshenbaum, A. *et al.* Hormona estimulante del folículo recombinante más hormona luteinizante recombinante versus gonadotropinas menopáusicas humanas ¿la fuente de bioactividad de la LH afecta el resultado de la estimulación ovárica? [Internet]. *Biología Reproductiva y Endocrinología*. 19. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00853-7>
72. Luo, Y. *et al.* Los niveles bajos de LH en suero durante la estimulación ovárica con el protocolo antagonista de GnRH reducen la tasa de nacidos vivos después de las transferencias de embriones frescos, pero no tienen impacto en los ciclos de congelación total. [Internet]. *Fronteras en endocrinología*. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: doi: 10.3389/fendo.2021.640047.
73. Conforti, H. *et al.* Cotratamiento con hormona luteinizante humana recombinante en estimulación ovárica para tecnología de reproducción asistida en mujeres en edad reproductiva avanzada: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. [Internet]. *Biología Reproductiva y Endocrinología*. 19. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00759-4>
74. Jeschke, J. *et al.* La acción de los fluidos reproductivos y los esteroides contenidos, Prostaglandinas y Zn²⁺ en CatSper Ca²⁺ Canales en el esperma humano. [Internet]. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: doi: 10.3389/fcell.2021.699554.
75. Alviggi, C. *et al.* Suplementación con hormona luteinizante recombinante en tecnología de reproducción asistida: una revisión sistemática. [Internet]. *Fertilidad y Esterilidad*. 2018. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-021-00759-4>.
76. Mohammadi, S., *et al.* El efecto de Myo-inositol en las tasas de fertilidad en pacientes con respuesta ovárica pobre en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida: un ensayo clínico aleatorizado. [Internet]. *Biología Reproductiva y Endocrinología*. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00741-0>.
77. Huang, Ch., *et al.* Validación del uso de corifolitropina alfa en el protocolo de estimulación ovárica cebado con progestina en respondedores normales y altos mediante la comparación con el protocolo antagonista convencional: Un estudio

- retrospectivo. [Internet]. Vida. 10. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: 10.3390/life10060090.
78. Yu, Ch., *et al.* La estimulación ovárica cebada con progestina mejora los resultados de los ciclos de FIV/ICSI en mujeres infértiles con reserva ovárica disminuida. [Internet]. J Chin Med Assoc. 2019. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: 10.1097/JCMA.000000000000177.
79. Mu, Z., *et al.* La inducción de la ovulación con niveles altos de progesterona puede ser más adecuada para pacientes de edad avanzada con baja respuesta ovárica. [Internet]. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021. [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.101661>.
80. Yildiz, S., *et al.* Comparación de una novela flexible Estimulación ovárica cebada con progestágenos protocolo y la flexibilidad hormona liberadora de gonadotropina protocolo antagonista para asistido tecnología reproductiva. [Internet]. Fertility and Sterility, 112 (4). [Consultada: 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.009>.