

# **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

*en*

## **BIOLOGÍA Y TECNOLOGÍA APLICADA A LA REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA**

---

### **Uso de la farmacogenética en los polimorfismos del gen FSHR para la individualización de los protocolos de estimulación ovárica**

---

REVISIÓN SISTEMÁTICA

**AUTOR:** Isabel Sáez Montoya

**TUTOR:** Mamen Nogales

**Alcobendas, Septiembre 2023**

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	<b>2</b>
<b>ABREVIACIONES</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
FARMACOGENÉTICA .....	4
GENOMA.....	5
DESARROLLO FOLICULAR.....	7
ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA .....	8
<b>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
OBJETIVO PRINCIPAL .....	11
OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	11
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	12
DISEÑO DE LA REVISIÓN .....	12
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	13
<b>SELECCIÓN DE ARTÍCULOS</b> .....	<b>14</b>
RIGOR.....	15
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
ENFOQUE FARMACOGENÉTICO .....	19
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>30</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>32</b>
ANEXO 1. ARTÍCULOS DESCARTADOS POR EL TÍTULO.....	32
ANEXO 2. ARTÍCULOS DESCARTADOS POR EL RESUMEN. ....	33
ANEXO 3. ARTÍCULOS DESCARTADOS POR EL TEXTO.....	34
ANEXO 4. ARTÍCULOS NO DESCARTADOS. ....	34

## **RESUMEN**

La farmacogenética es hoy en día una de las disciplinas biológicas más prometedoras. El estudio de la respuesta farmacológica del individuo en función de su genotipo está permitiendo individualizar y adaptar los tratamientos. En el ámbito de la reproducción asistida, una de las principales incertidumbres es la variabilidad de la respuesta interindividual de numerosas pacientes después de la administración de una dosis estandarizada de gonadotropinas. Generalmente, las causas son multifactoriales, por lo que optimizar de forma individualizada la dosis y el tipo de gonadotropina a administrar supone uno de los mayores retos en la medicina reproductiva. La identificación y caracterización de variantes genéticas capaces de actuar como biomarcadores en la respuesta ovárica es uno de los principales pasos a llevar a cabo. El estudio de los polimorfismos y variantes del receptor de la FSH ha abarcado un gran número de artículos debido a sus resultados prometedores. Los polimorfismos destacables de este gen son Ala307Thr y Ser680Asn, donde su relevancia clínica se orienta en una de las etapas fundamentales de los tratamientos de reproducción asistida, la estimulación ovárica. Las diferentes variantes del gen FSHR no tienen la misma sensibilidad a su agonista afín y, por lo tanto, la respuesta ovárica y los parámetros referentes a la estimulación diferirán entre pacientes con distintos polimorfismos del gen. La respuesta ovárica puede ser insuficiente y que los óvulos obtenidos tras la punción folicular sean escasos o de mala calidad o, por el contrario, puede que la paciente metabolice los fármacos con una tasa inferior y consecuentemente tenga más probabilidades de sufrir SHO. Por ello, con este trabajo se pretende determinar si los polimorfismos genéticos del gen FSHR se pueden emplear como biomarcadores farmacogenéticos que nos ayuden a individualizar los protocolos de estimulación ovárica.

## **PALABRAS CLAVE**

Baja Respuesta, Estimulación Ovárica Controlada (EOC), Farmacogenética, FSHR, Polimorfismo, Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

## ABREVIACIONES

- cAMP: Adenosín monofosfato cíclico.
- CASPe: Critical Appraisal Skills Programme Español.
- ECA: Estudios controlados aleatorizados.
- EOC: Estimulación ovárica controlada.
- FSH: Hormona folículo estimulante.
- FSHR: Receptor de hormona folículo estimulante.
- GPCR: Receptores acoplados a proteína G.
- hCG: Gonadotropina coriónica humana.
- HOC: Hiperestimulación ovárica controlada.
- LH: Hormona luteinizante.
- LHB: Cadena  $\beta$  de la hormona luteinizante.
- LHCGR: Receptor de *LH*/coriogonadotropina.
- MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos.
- MeSH: Medical subject headings.
- PKA: Proteína quinasa A.
- RNV: Recién nacido vivo.
- SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica.
- SNP: Polimorfismos de un nucleótido.
- TRA: Técnicas de reproducción asistida.

# INTRODUCCIÓN

## Farmacogenética

Actualmente, se estima que uno de cada seis adultos presenta problemas de infertilidad (1). La enorme proporción de afectados evidencia la necesidad de individualizar los tratamientos de reproducción asistida con el objetivo de aumentar la rapidez, seguridad y eficiencia de los fármacos (2).

La variabilidad en la respuesta interindividual a los fármacos explica por qué una misma dosis genera diferentes respuestas entre individuos, pudiendo influir en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Esto puede deberse a una serie de factores, incluyendo las interacciones farmacológicas, edad, sexo, peso corporal, estilo de vida y diferencias genéticas, entre otros (3).

El estudio de las variaciones genéticas con la finalidad de predecir cómo los medicamentos son absorbidos, metabolizados y eliminados por el cuerpo ha originado una nueva rama de la farmacología, denominada farmacogenética (4). Este campo tiene el potencial de personalizar los tratamientos médicos en función de la genética individual de cada paciente.

La farmacogenética puede predecir cómo responderá el paciente a un fármaco, proporcionando así una alternativa adicional y específica para determinar la dosis de fármaco que se debería administrar. Conocer y comprender los determinantes genéticos que pueden influir en la respuesta farmacológica de un fármaco, optimizará su uso en la llamada "medicina de precisión" (2), que consiste en utilizar el perfil genético de un individuo para diseñar un tratamiento a medida del paciente, de forma que favorezca la mejor prescripción, eficacia y seguridad posibles.

La promesa de la medicina personalizada según el Instituto Nacional de Salud (NIH) (2) es "elegir el fármaco adecuado con la dosis adecuada para la persona adecuada en el momento adecuado".

## Genoma

Las variaciones en el genoma son muy frecuentes, del orden de 1 cambio cada 500 o 1000 nucleótidos, por lo que existen diferencias significativas entre individuos. Sin embargo, la diferencia entre genomas únicamente es del 0.01% (5).

Los polimorfismos de un nucleótido (SNPs) representan la forma de variación más simple que se encuentra en el genoma; donde una base nitrogenada es sustituida por otra, alterando así la información contenida en el ADN y provocando cambios en las proteínas (6). Aunque los cambios producidos por los SNPs pueden no tener efecto sobre la proteína, cuando el aminoácido sintetizado difiere del inicial puede afectar tanto a la estructura como a la actividad de la proteína, originando problemas de salud (6).

Uno de los procesos más importantes de un tratamiento de reproducción asistida es la estimulación ovárica (7). El número de ovocitos obtenidos será directamente proporcional a las posibilidades de obtener un recién nacido vivo (RNV), uno de los parámetros más importantes durante todo el tratamiento, y objetivo final del proceso. En consecuencia, se debería trabajar en diseñar protocolos de estimulación ovárica más eficientes (3).

No obstante, si se quiere obtener la máxima cantidad de ovocitos, no lo conseguiremos aumentando la administración de la hormona folículo estimulante (FSH) sino que, tendremos que individualizar el tratamiento. El estudio de los biomarcadores de cada paciente, nos pueden acercar hacia una personalización del protocolo que maximice los resultados frente a un protocolo estandarizado (4).

El ejemplo más estudiado en cuanto a marcadores genéticos en la estimulación ovárica controlada (EOC) es el gen del FSHR; en este gen se han identificado varios SNPs que influyen en el funcionamiento del receptor y, consecuentemente, afectan a la respuesta de cada individuo frente a la estimulación (6).

El FSHR pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) y se expresa principalmente en el ovario y los testículos. Su papel es imprescindible en la regulación de los procesos reproductivos como la foliculogénesis o espermatogénesis, entre otros (8).

Cuando la FSH se une al FSHR en la superficie de las células de la granulosa del ovario o en las células de Sertoli de los testículos se estimula la activación de diferentes vías de señalización; la proteína quinasa A (PKA), las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) o el adenosín monofosfato cíclico (cAMP), entre otros. Estas finalmente conducen a la producción de estradiol en el ovario y testosterona en los testículos (8).

El gen FSHR se encuentra en el cromosoma 2p21 y consta de 10 exones; del exón 1 al exón 9 se codifica el dominio extracelular rico en leucina y el exón 10 es responsable de una pequeña parte del dominio extracelular y de las partes transmembrana e intracelular (4).

En los sitios de codificación, regulación y *splicing* del gen FSHR se ha demostrado la existencia de alteraciones genéticas inactivadoras o hiperactivadoras, como la pérdida o ganancia de función, mutaciones y polimorfismos. Esto provoca un mal funcionamiento del receptor, disminuyendo la expresión en la superficie celular, la unión a ligandos y la función total en las células diana (9).

Las mutaciones de ganancia de función se observaron principalmente en el dominio extracelular como una variante autosómica dominante, mientras que las alteraciones de pérdida de función afectan a todas las partes del receptor, principalmente como variante autosómica recesiva (8).

Varios polimorfismos del receptor de FSH (FSHR) parecen estar asociados con cambios en la actividad ovárica. En particular, los estudios han demostrado que el genotipo Ser680 de la FSHR es un factor de resistencia en la estimulación de FSH, lo que provoca niveles séricos de FSH ligeramente más elevados y una duración más prolongada del ciclo menstrual (3).

Además, también se ha demostrado que algunos polimorfismos del gen FSHR están positivamente asociados con la respuesta ovárica tras la administración de gonadotropina exógena, lo que muestra cierto potencial para la estimación farmacogenética en la ECO (4).

## **Desarrollo folicular**

El ovario es el órgano principal del sistema reproductivo. Realiza dos funciones importantes, sintetiza hormonas y origina los gametos femeninos. Ambas funciones están reguladas por las gonadotropinas hipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), y se coordinan con las propias secreciones del ovario para producir gametos maduros (10).

Cada folículo representa la unidad funcional básica del ovario. En la etapa inicial de desarrollo, la estructura del folículo consiste en un ovocito rodeado de células somáticas. Posteriormente, el ovocito crece hasta que es suficiente maduro para ser fertilizado, mientras que las células somáticas que le rodean proliferan y se convierten en los principales proveedores de las hormonas sexuales esteroideas y otros reguladores locales (11).

El desarrollo folicular es un proceso altamente regulado y controlado, se divide en seis fases y en cada una de ellas el folículo se denomina de manera diferente. El folículo primordial es el punto de partida, se constituye en el período fetal de la mujer hasta formar aproximadamente 5 millones de folículos primordiales. Sin embargo, muchos de ellos se van perdiendo por atresia, siendo tan solo unos 500.000 folículos los que llegan hasta el momento de la pubertad (11).

La mujer nace con un número determinado y finito de ovocitos. Cíclicamente los folículos primordiales serán estimulados para llegar a la siguiente etapa de desarrollo donde las células planas que rodeaban el ovocito adquirirán una forma cúbica y recibirán el nombre de granulosa (8).

En el transcurso de folículo primario a folículo secundario aumentará el grosor de las células de la granulosa y se iniciará a formar la zona pelúcida compuesta de glucoproteínas que rodeará al ovocito (8). En la siguiente etapa, el ovocito se rodeará de una nueva capa de células de la teca y las células de la granulosa seguirán creciendo. Además, estas últimas adquirirán receptores para la hormona FSH, y es a partir de este momento cuando el desarrollo folicular se vuelve dependiente de las gonadotropinas (10).

Finalmente, en el folículo antral se formará una cavidad rellena de líquido folicular que da el nombre a este folículo. Al inicio la pubertad comienza los ciclos menstruales y el aumento de la FSH, que dará lugar a la fase folicular donde se reclutarán varios folículos que continuarán su desarrollo (11).

No obstante, el posterior descenso en los niveles de FSH desencadenará que los folículos menos sensibles a esta hormona entren en un estado de atresia. De esta forma, se establece un proceso de selección y dominancia folicular, donde únicamente un folículo completará el desarrollo. El folículo de Graaf será el que dará lugar a la ovulación tras un pico de gonadotropinas a mitad del ciclo menstrual (11).

Después de la ovulación, las células foliculares restantes forman el cuerpo lúteo. Esta estructura produce estrógenos y en mayor medida progesterona, que prepara el revestimiento uterino para la eventual implantación del embrión. Durante la gestación, el cuerpo lúteo permanece hasta aproximadamente el cuarto mes de embarazo. En el caso de no producirse el embarazo, el cuerpo lúteo degenera (8).

## **Estimulación Ovárica Controlada**

La EOC es una técnica que tiene objetivo obtener múltiples ovocitos y constituye el pilar fundamental de los tratamientos de reproducción asistida (TRA). Además, controla el desarrollo adecuado de los folículos, así como el inicio de la maduración del óvulo con LH o hCG y la calidad del embrión (1).

En cada ciclo menstrual solamente el folículo más sensible a la hormona FSH acabará desarrollando el óvulo, mientras que el resto entrará en un estado de atresia (5). No obstante, mediante la estimulación ovárica conseguiremos obtener más de un folículo desarrollado y, por lo tanto, se contará con un número superior de óvulos que aumentará las probabilidades de éxito en el tratamiento (1).

Sin embargo, aunque la tasa acumulativa de RNV aumenta con el número de ovocitos, una producción superior a quince ovocitos aumenta el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) sin una mayor mejora en la tasa de embarazo (12). Por el contrario, entre un 7% y un 24% de pacientes tienen una baja respuesta a la

estimulación ovárica, por lo que los óvulos obtenidos tras la punción folicular son escasos o de mala calidad (12).

La estimulación ovárica se divide en tres etapas principales que comienzan en conocer el ultrasonido basal inicial. Consiste en realizar una ecografía en los primeros 3 días de la menstruación, mientras se toman anticonceptivos o después de la ovulación. Esta ecografía confirma que los ovarios están en reposo, es decir, que no hay quistes ni un folículo de mayor tamaño (7).

A continuación, se inicia la EOC. Esta fase implica la administración de hormonas para controlar el desarrollo de los folículos. Suelen ser gonadotropinas urinarias o recombinantes. El objetivo es sincronizar los folículos para que crezcan al unísono y alcancen el tamaño adecuado, por ello la medicación debe iniciarse el primer o segundo día de ciclo menstrual. Esta es la etapa más larga de estimulación ovárica y dura de 10 a 12 días (13).

Por último, los folículos finalizan su desarrollo y se da la ovulación. Esta etapa consiste principalmente en inyectar un desencadenante, ya sea la hormona hCG, el análogo de GnRh o ambos, con el objetivo de estimular el desarrollo final del folículo y liberar el óvulo. Esta hormona se administra 32-36 horas antes de la punción folicular y su finalidad es conseguir una ovulación controlada (14).

## **Justificación del trabajo**

Actualmente, los protocolos de estimulación ovárica controlada (EOC) están diseñados de acuerdo con una serie de parámetros que incluyen la edad de la mujer, índice de masa corporal, reserva ovárica y perfil hormonal. Desde la farmacogenética, tras el estudio de diversos marcadores genéticos individuales, se pretende aportar información adicional con el objetivo de personalizar el fármaco y/o la cantidad de este para cada paciente.

La estrategia farmacogenética pretende beneficiar principalmente a aquellas pacientes con una baja respuesta en ciclos previos de FIV. De esta forma, se contará con un nuevo parámetro que, junto con los ya empleados en clínica, servirá para administrar un tratamiento cada vez más personalizado, aumentando así las probabilidades de éxito.

Además, como ya se ha comentado previamente, también se podrá diagnosticar a personas con predisposición a metabolizar lentamente los fármacos y, consecuentemente, tendrán más probabilidades de sufrir SHO. En función de sus marcadores genéticos se podrá reajustar la dosis de fármaco, disminuyendo así los riesgos de salud que conlleva.

El campo de la farmacogenómica tiene el potencial suficiente para revolucionar la terapia farmacológica y los tratamientos de FIV personalizados. Los resultados obtenidos hasta el momento son muy prometedores, y junto al progreso de la farmacoepigénica beneficiará en gran medida el proceso de EOC.

# **OBJETIVOS**

## **Objetivo principal**

Determinar si existe suficiente evidencia científica para afirmar que los SNPs del gen FSHR servirán como marcadores genéticos para predecir la respuesta ovárica en mujeres sometidas a un tratamiento de reproducción asistida.

## **Objetivos secundarios**

- Describir los conceptos: Farmacogenética, Genoma, Desarrollo folicular y Estimulación suave controlada.
- Determinar los SNPs del gen FSHr que influyen en la respuesta a la estimulación ovárica.
- Razonar cuál sería el mejor tratamiento para cada SNP.
- Desarrollar posibles perspectivas de futuro tras el análisis de estudios actuales.

# **MATERIALES Y MÉTODOS**

## **Pregunta de investigación**

Por todo lo expuesto anteriormente, se propone como pregunta de investigación comprobar si los SNPs del gen del FSHR servirían como marcadores genéticos en los tratamientos de reproducción asistida humana, es decir, se quiere evidenciar si realizando un análisis genético de estos biomarcadores se puede personalizar la dosis de fármaco y aumentar la probabilidad de éxito en el tratamiento.

## **Diseño de la revisión**

Esta revisión sistemática tiene como finalidad dar respuesta a la pregunta de investigación y cumplir los objetivos previamente descritos. Para ello, se han seleccionado artículos publicados en los últimos 8 años, ya que es en este período cuando ha alcanzado una mayor relevancia científica. La búsqueda realizada para llevar a cabo la revisión se ha centrado en publicaciones que trataban sobre los polimorfismos del gen del FSHR en pacientes humanas, comprendidos entre los años 2015 y 2023.

## **Estrategia de búsqueda**

En primer lugar, para llevar a cabo una búsqueda concreta y específica se consultaron bases de datos como el “National Library of Medicine” y revistas científicas como “Human Reproduction Update” y “Fertility and Sterility” con el objetivo de recopilar información para establecer palabras clave que resuman la pregunta de investigación. La combinación de estas palabras con términos MeSH, concretamente los operadores booleanos AND y OR, han permitido precisar la estrategia de búsqueda definitiva (Tabla 1).

La búsqueda de publicaciones científicas se llevó a cabo en la base de datos electrónica PubMed, incluyendo los artículos científicos escritos en inglés entre los años 2015-2023.

	<b>Descriptor</b>	<b>Results found</b>
#1	“Ovarian response”	11,095
#2	“Ovulation induction”	4,670
#3	“Ovarian stimulation”	7,287
#4	“Follicle stimulating hormone receptor”	2,074
#5	“Polymorphism”	149,290
#6	“Pharmacogenetics”	10,855
<b>(#1 OR #2 OR #3) AND #4 AND (#5 OR #6)</b>		<b>73</b>

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda empleada para la selección de artículos

(Ovarian response OR Ovulation induction OR Ovarian stimulation) AND (Follicle stimulating hormone receptor OR FSHR) AND (Polymorphism OR Pharmacogenetics)

### **Criterios de inclusión y exclusión**

La selección de artículos se centró en los artículos que tuvieran como objetivo principal el estudio de la respuesta ovárica en función de los polimorfismos del FSHR. No obstante, también se aplicaron criterios de fecha, edad y rigurosidad, como se muestran en la Tabla 2.

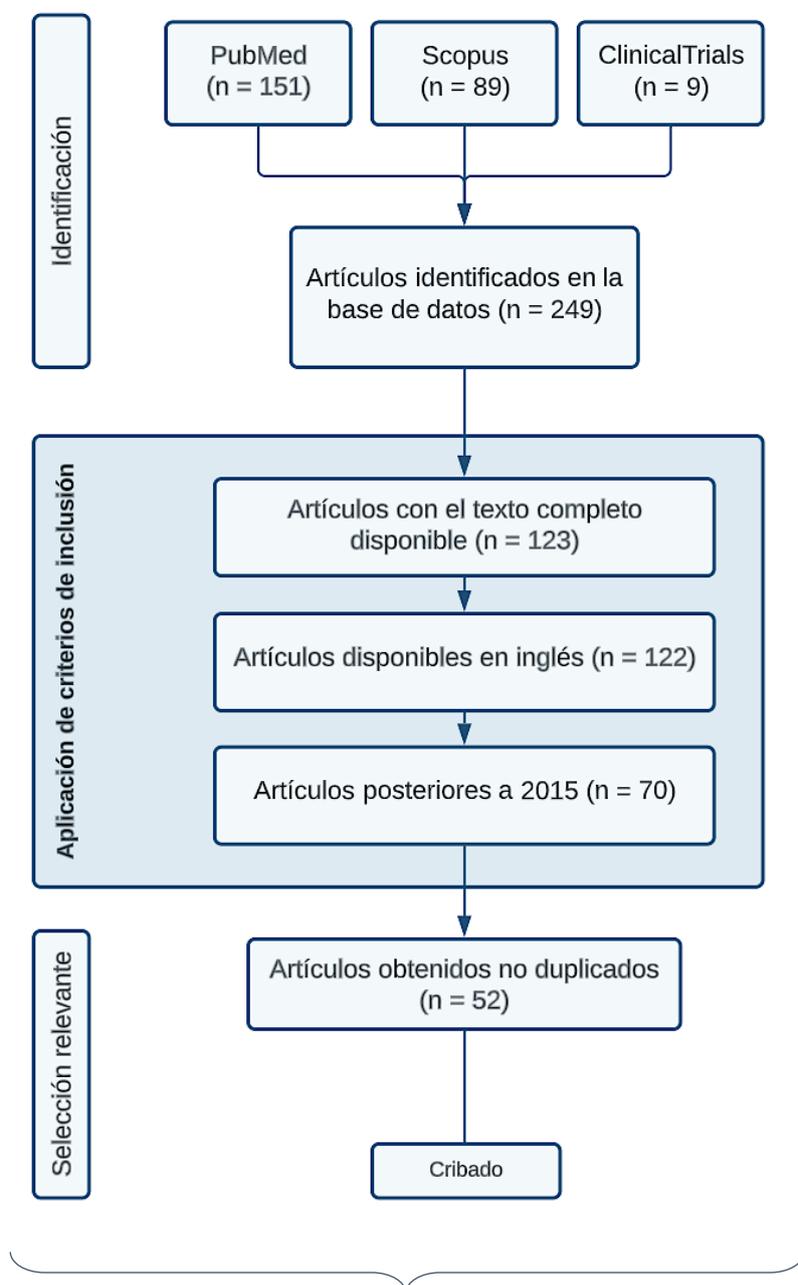
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
Artículos que responden a la pregunta de investigación	Artículos duplicados
Artículos de tipo revisiones literarias y estudios de investigación	Artículos en idiomas distintos al inglés
Artículos relacionados con los objetivos propuestos	Artículos publicados antes del año 2015
Artículos disponibles en inglés	Artículos que tengan que ver con polimorfismos pero que no sea el FSHR.

**Tabla 2.** Resumen de los criterios de inclusión y de exclusión empleados en la selección de artículos.

## SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Las bases de datos empleadas para la búsqueda de artículos fueron PubMed, Scopus y Clinical Trials. A continuación, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos para seleccionar los artículos referentes al tema de interés que cumplieran dichos criterios.

En la *Tabla 3* queda resumido el proceso de búsqueda y selección llevado a cabo, donde finalmente 16 artículos de los 249 iniciales fueron elegidos para la revisión sistemática.



<b>CRIBADO</b>	
Artículos potencialmente relevantes por el título	34
Artículos potencialmente relevantes por el resumen	25
Artículos potencialmente relevantes por el texto	22
<b>Artículos incluidos en la revisión</b>	<b>16</b>

**Tabla 3.** Selección de los artículos para la revisión sistemática.

En la sección *Anexo*, están bibliográficamente mencionados todos los artículos que han sido descartados de la revisión sistemática. En este apartado se ha concretado por secciones todos los estudios que no han sido seleccionados en función de los diferentes apartados del cribado (Tabla 3).

## **Rigor**

Los artículos escogidos después de aplicar los criterios de exclusión e inclusión, se ha leído el “*abstract*” de cada artículo para corroborar que cumplía las características requeridas. También se exportaron, clasificaron y eliminaron los artículos duplicados mediante el gestor bibliográfico Zotero.

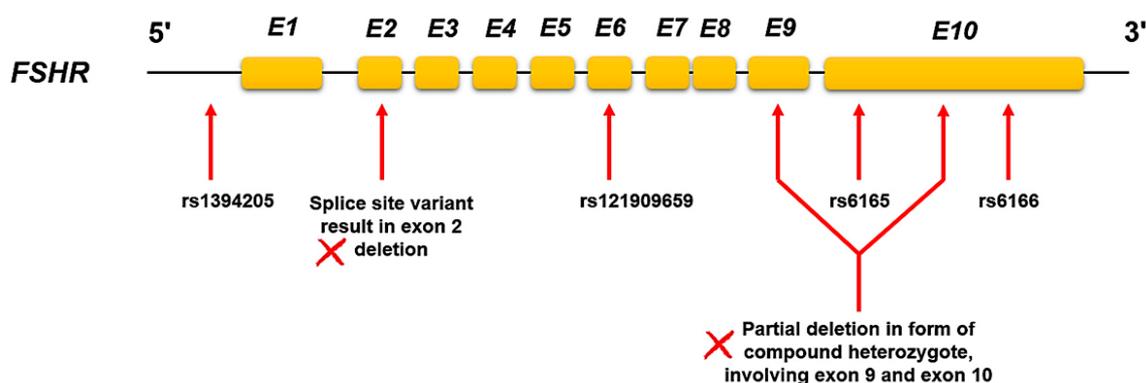
## RESULTADOS

Un paso crítico de la Técnica de Reproducción Asistida (TRA) es la estimulación ovárica con gonadotropinas, cuyo principal objetivo es la obtención de un número óptimo de ovocitos maduros sin riesgo de SHO (15). La gran variabilidad de respuesta depende principalmente de factores individuales del paciente, por ello la predicción de la respuesta es fundamental para permitir la individualización y optimización del proceso.

Varios estudios de asociación de genes han identificado SNPs de gonadotropinas y sus receptores que podrían influir en la respuesta ovárica (10). Estos incluyen los SNP del gen del FSHR, el gen de la cadena  $\beta$  de FSH (*FSHB*), el gen de la cadena  $\beta$  de la hormona luteinizante (*LHB*) y el gen del receptor de *LH*/coriogonadotropina (*LHCGR*).

El FSHR es el gen con mayor evidencia científica con una posible implicación en la respuesta ovárica (10). Hasta el momento, se ha informado de la existencia de alrededor de 1.800 SNP del gen FSHR en la base de datos de SNP del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI).

De todos ellos, únicamente ocho SNP se encuentran en las regiones codificantes y, concretamente, siete de ellos están ubicados en el exón 10 en las posiciones de codón 07, 329, 449, 524, 567, 665 y 680 (1). Además, es importante destacar la relevancia de los polimorfismos Ala307Thr (rs6165) y Ser680Asn (rs6166), ya que estos están relacionados entre sí durante la recombinación, por lo que siempre están juntos (9).



SNP	Sustitución Aminoácido	Cambio Nucleótido	Características Moleculares (Homocigosis vs heterocigosis)
rs6165*	c.919G>A	p.Thr307Ala	La sustitución de aminoácidos genera un cambio de un aminoácido hidrofóbico polar a uno no polar, y la eliminación de un sitio potencial de glicosilación.
rs6166*	c.2039A>G	p.Asn680Ser	La sustitución de aminoácidos da como resultado un sitio potencial de fosforilación en el dominio intracelular del receptor.
rs1394205	-29G>A	N/A	SNP en la región promotora del FSHR, aguas arriba del codón de iniciación de la traducción.

**Tabla 4.** Características de las diferentes variantes del gen FSHr. (6)

Particularmente, la variante *FSHR* rs6166 (*FSHR* rs6166, c.2039A>G, p.Asn680Ser) ha sido respaldada por varias investigaciones como un indicador de pronóstico de la respuesta ovárica a la estimulación con FSH (6). En el estudio de García-Jiménez, G., Zariñán, T., Rodríguez-Valentín, R. *et al.* señalan que dos de las principales características de este polimorfismo son su asociación con variaciones en la sensibilidad de la FSHR a su agonista afín y la respuesta ovárica a la estimulación de la FSH (9).

Este hallazgo clínico ha sido confirmado por un estudio experimental sueco (17) donde se realizaron ensayos en variantes de FSHR transfectadas en células eucariotas, de esta forma se demostró que la variante de asparagina tenía una mayor actividad en comparación con la variante de serina independientemente de la concentración de rFSH analizada. Es decir, las mujeres con asparagina en la posición FSHR N680S son hipersensibles a la FSH y, por lo tanto, si se someten a un tratamiento de FIV tendrán un mayor riesgo de SHO (17).

Cabe destacar que la FSH en sí misma no es la responsable del SHO (6). Los factores de riesgo de este síndrome se atribuyen al desarrollo de múltiples folículos o al rápido aumento de los niveles de estradiol, entre otros posibles desencadenantes de la estimulación con gonadotropinas (6).

Por otro lado, la variante Ser/Ser se ha asociado a una sensibilidad reducida por parte del receptor, que desencadena un incremento de los niveles basales de FSH, niveles máximos de estradiol más bajos y una recuperación inferior de ovocitos. Además, con el objetivo de compensar esta insuficiencia de sensibilidad, a través de un ensayo controlado aleatorizado (ECA) se ha conseguido demostrar que si se suministra una dosis más elevada de gonadotropinas se consigue llevar a cabo una estimulación ovárica óptima (6).

Además, si se comparan algunos parámetros referentes a la estimulación entre las diferentes variantes, se pueden extraer conclusiones relevantes. Entre ellas, destaca un nivel más elevado de FSH basal en los portadores de Ser/Ser comparado con los portadores de Asn/Asn. Asimismo, varios estudios sugieren que las mujeres con la variante *FSHR* rs6166 (c.2039A>G, p.Asn680Ser) Ser/Ser producen menos ovocitos en respuesta a la estimulación ovárica que las mujeres con las variantes Asn/Asn o Asn/Ser (7).

Los datos obtenidos en un estudio a 104 mujeres en el Policlínico - Centro FIV de la República de Kosovo confirman analíticamente las principales características de cada variante (13). Concretamente, el genotipo Ser/Ser indica una mayor tasa de recuperación de ovocitos en metafase I (MI) (25,9 %), frente a los otros dos grupos (Asn/Asn 23,7 % vs. Asn/Ser 21,9 %).

El grupo de mujeres con la variante Ser/Ser mostraron una menor tasa de ovocitos que, después de una incubación in vitro de 2 a 6 horas, un 5,6% superan el estadio de metafase II, en comparación con Asn/Asn 8,4 % y Asn/Ser 11,6 %. Asimismo, la tendencia de la diferencia encontrada al comparar tasas de ovocitos MII entre grupos, Ser/Ser (78,6%) indica una tasa menor que otros grupos (Asn/Asn 84,7% vs. Asn/Ser 89,7%). Por último, no hubo una diferencia significativa entre los grupos respecto al número de folículos dominantes ( $d \geq 17$  mm) el día de la administración de hCG y la tasa de embarazo (13).

No obstante, un punto a destacar es que la mayoría de los estudios se realizan en poblaciones homogéneas, lo que podría influir en la extrapolación de los datos a la realidad (4). Otra desventaja destacable fue comentada en el consenso Delphi (6), cuyo objetivo fue discutir las variantes genéticas más relevantes de gonadotropina y receptores de gonadotropina involucrados en la respuesta ovárica, es que la mayoría de los datos

procedían de estudios observacionales en los que participaban un número limitado de pacientes, con ausencia de datos de estudios controlados aleatorizados (ECA). Por ello, faltarían estudios de poblaciones más heterogéneas para poder generalizar los resultados obtenidos.

## **Enfoque farmacogenético**

Como se ha comentado previamente, en la tecnología de reproducción asistida (TRA), la estimulación ovárica es un paso crítico (1). A pesar de que clínicamente se cuenta con varios parámetros que ayudan a optimizar y predecir la respuesta ovárica, ninguno de estos ha sido completamente exitoso. Por ello, se están buscando alternativas que permitan individualizar la estimulación ovárica, con el propósito de mejorar la eficiencia de los protocolos.

En el estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo por *Lledó B. et al* (3) se incluyeron 382 ciclos de 191 donantes de ovocitos, que fueron divididas en tres grupos en función de los ciclos realizados:

- Grupo 1 (n = 63): Un ciclo con rFSH y otro con HP-FSH.
- Grupo 2 (n = 100): Ambos ciclos con HP-FSH.
- Grupo 3 (n = 28): Ambos ciclos con rFSH.

En todos los grupos se han incluido mujeres con los tres principales genotipos de la variante N680S del gen de FSHR, la serina (S) puede sustituirse por asparagina (N) en la posición 680 y dar lugar a los siguientes genotipos S/S, S/N y N/N.

Para el genotipo SS, se han encontrado diferencias significativas en el número de óvulos recuperados, MII y las dosis de gonadotropina. En el ciclo de HP-FSH el número de ovocitos (16,9 frente a 18,4;  $P < 0,05$ ) y MII (12,8 frente a 15,5;  $P < 0,05$ ) fue superior. Sin embargo, el consumo de gonadotropinas para MII recuperado es mayor cuando se realiza el ciclo de rFSH (162 vs. 128 UI;  $P < 0,05$ ).

Por otro lado, y al igual que en el caso anterior, en el genotipo NS se han encontrado diferencias significativas en el número de óvulos recuperados, MII y las dosis de

gonadotropina. No obstante, cuando se emplea el ciclo de rFSH se produce un número mayor de ovocitos (20,1 frente a 16,9;  $P < 0,05$ ) y MII (17,4 frente a 14,2;  $P < 0,05$ ). Además, el consumo de gonadotropinas para MII recuperado fue mayor en el ciclo HP-FSH (133 vs. 107 UI;  $P < 0,05$ ). Finalmente, los resultados que se han obtenido del genotipo NN no se aprecian diferencias en ningún parámetro.

Cabe destacar que, en base al polimorfismo N680S del gen FSHR que estemos analizando, se ve afectada la eficacia de HP-FSH o rFSH. Es decir, los resultados in vivo (3) sugieren que la dosis de gonadotropina y el número de ovocitos producidos dependen del genotipo del polimorfismo N680S en función de la gonadotropina administrada.

En el caso del genotipo SS, se ha visto que la HP-FSH es más eficaz que la rFSH, a diferencia de la variante NS, donde la rFSH ha mostrado una mayor eficacia. A pesar de que la basicidad de esta última gonadotropina disminuye su vida media, muestra una mayor afinidad de unión al receptor y una mayor bioactividad debido a su tipo de oligosacárido (3).

Como demuestran estudios previos (7, 13, 17) y se ha mencionado previamente, las pacientes con la variante SS consumen una mayor cantidad de gonadotropinas, hecho que puede explicarse por ser más resistentes a la acción de las FSH. De esta forma, la vida media más larga de la gonadotropina HP-FSH podría mantener un mayor periodo de tiempo la acción de FSH y, consecuentemente, superar la resistencia de la FSHR con el genotipo SS (3).

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POLIMORFISMO ANALIZADO	TAMAÑO MUESTRAL	CONCLUSIONES	REFERENCIA
<b>Monge-Ochoa et al., (2021)</b>	Observacional prospectivo	<i>Ala307Thr y Asn680Ser</i> FSHR	517	Los genotipos Ala307Ala y Ser680Ser de los polimorfismos 307 y 680 de FSHr se asocian a un peor resultado de COS que sus respectivos Non-Ala307Ala y Non-Ser680Ser.	(1)
<b>Nenonen et al., (2019)</b>	Observacional retrospectivo	<i>Asn680Ser</i> FSHR	586	Mayor sensibilidad hormonal en portadores de asparagina en la posición N680S, mayor riesgo de SHO y las pruebas genéticas podrían identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar este efecto adverso.	(2)
<b>Allegra et al., (2017)</b>	Observacional prospectivo	<i>FSHR c.2039 A&gt;G y c.-29 G&gt;A</i>	140	La variante alélica A/GG/G, como variable independiente, podría considerarse como un nuevo biomarcador genético, que podría aumentar la eficacia de los modelos de predicción de estimulación ovárica.	(3)
<b>Gashi et al., (2016)</b>	Observacional prospectivo	<i>Asn680Ser</i> FSHR	104	El polimorfismo del receptor de FSH se asocia con respuestas ováricas a la estimulación ovárica, pero no es un factor importante para aumentar el grado de embarazo. Los polimorfismos del FSHR se asocian con la morfología normal y la maduración genética (MI).	(4)
<b>Tafazoli et al., (2021)</b>	Búsqueda bibliográfica	<i>FSHR c.2039 A&gt;G, c.-29 G&gt;A, c.919 G&gt;A y c.479 A&gt;G,T</i>	25	Varias mutaciones y con diferentes frecuencias en diversas poblaciones del FSHR. Sin embargo, no todos ellos influyen en la eficacia de los fármacos y del tratamiento.	(5)
<b>Conforti et al., (2019)</b>	Revisión sistemática	<i>Variantes de FSHB y FSHR</i>	61	Las variantes específicas de FSH-B y FSH-R representan marcadores genéticos prometedores para estandarizar mejor la estimulación ovárica controlada en mujeres que se someten a TRA.	(6)
<b>Ghaderian et al., (2021)</b>	Observacional prospectivo	<i>Variantes de AMHR2, LHCGR, MTHFR y PGR y SERPINE1</i>	219	A pesar de una mayor prevalencia de las variaciones <i>AMHR2</i> , <i>LHCGR</i> , <i>MTHFR</i> y <i>SERPINE1</i> en las pacientes con mala respuesta ovárica, parece que estas variaciones no están asociadas con la respuesta ovárica.	(7)
<b>Surcel et al., (2022)</b>	Estudio de cohortes prospectivo	<i>c.2039A&gt; G p.Asn680Ser</i>	125	Agregar GH a los protocolos de FIV puede estar justificado en ciertos subgrupos de pacientes con PR, y las mujeres con el subtipo de polimorfismo FSHR Asn680Ser (Ser/Ser) pueden ser "candidatas" para este tratamiento.	(8)

<b>García et al., (2015)</b>	Observacional prospectivo	<i>SNP 919 G&gt;A (T307A), 2039A&gt;G (N680S) y -29 (G/A)</i>	144	El SNP N680S en mujeres mexicanas es más bajo que en otras poblaciones. El genotipo S/S680 está asociado a hiporespuesta ovárica a la COH. En la población estudiada, el genotipo -29 A/A no impacta en la respuesta a la HOC.	(9)
<b>Valkenburg et al., (2015)</b>	Estudio prospectivo longitudinal de cohortes.	<i>SNPs FSHR</i>	240	El polimorfismo Ser680Ser se asocia con anovulación resistente al clomifeno durante el tratamiento con citrato de clomifeno.	(10)
<b>Tānase et al., (2020)</b>	Estudio de cohortes prospectivo	<i>SNPs FSHR</i>	132	Actualmente solo hay un polimorfismo del gen del receptor de FSH (codón 680) para el cual datos suficientes han encontrado una asociación significativa con la disfunción ovárica.	(11)
<b>Laven JSE, (2019)</b>	Metaanálisis	<i>SNPs FSHR</i>	522	Los SNP en el gen FSHR que causan variantes genéticas en el FSHR determinan la susceptibilidad al SOP y también la sensibilidad del receptor para la FSH exógena durante la terapia de inducción de la ovulación.	(12)
<b>Conforti et al., (2022)</b>	Consenso	<i>SNPs de FSHR, FSHB, LHB y LHCGR</i>	11	Los resultados del consenso afirman que la farmacogenómica puede proporcionar un nuevo campo prometedor que examina las respuestas específicas del genotipo a la medicación de estimulación ovárica para adaptar las terapias de estimulación ovárica a pacientes individuales, optimizando los resultados de éxito de ART.	(13)
<b>Tang et al., (2015)</b>	Estudio de cohortes prospectivo	<i>FSHR Asn680Ser</i>	4287	El polimorfismo FSHR Asn680Ser podría ser un biomarcador significativo para predecir el número de ovocitos recuperados y la respuesta deficiente. La dosis de FSH exógena, el SHO y la tasa de embarazo, no se vieron afectados por el polimorfismo FSHR Asn680Ser.	(14)
<b>Bayraktar et al., (2022)</b>	Observacional retrospectivo	<i>FSHR Asn680Ser</i>	143	El polimorfismo Ser/Ser se caracteriza por una pobre respuesta ovárica. Los polimorfismos en el gen FSHR no parecen afectar los resultados de embarazo por ciclo iniciado, en curso por ciclo iniciado, por transferencia embrionaria y nacido vivo por transferencia embrionaria.	(15)
<b>Alviggi et al., (2018)</b>	Revisión sistemática	<i>FSH, LH, FSHR, LHR y LHCGR</i>	57	Se espera un mayor consumo de FSH en homocigotos para el alelo A del polimorfismo <i>FSHR</i> (rs1394205) que en portadores del alelo G. Además, los homocigotos GG <i>FSHR</i> (rs6166) parecen responder menos al tratamiento con COS.	(16)

**Tabla 5.** Resumen de los resultados de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

## DISCUSIÓN

Las TRA han evolucionado paralelamente a los cambios sociales y a la situación laboral de la mujer. Hace apenas 30 años era impensable que una mujer decidiese vivir la maternidad en solitario o que pudiera decidir cómo y cuándo ejercerla. Asimismo, también se ven beneficiadas parejas que sufren infertilidad, parejas portadoras de enfermedades hereditarias, parejas homosexuales o pacientes oncológicos que optan por preservar su fertilidad.

No obstante, las TRA siguen siendo un área con necesidades clínicas insatisfechas (10). A pesar de la alta demanda y las investigaciones continuas sobre la mejora de los tratamientos, el origen multifactorial de la infertilidad dificulta aumentar la tasa de éxito cuando se aplican protocolos adaptados pero estandarizados.

Un gran número de estudios avalan que enfocar hacia protocolos más individualizados una de las etapas más importantes de los tratamientos de reproducción asistida como es la estimulación ovárica, podría incrementar las probabilidades de éxito en TRA (18). Además, recibir un protocolo de estimulación personalizado puede suponer beneficioso a nivel emocional para la paciente.

El estrés está asociado a la infertilidad y a su tratamiento, e influye en todas las decisiones que toman las pacientes, así como en los resultados. Estadísticamente está asociado a una disminución de la fecundidad y reduce significativamente la probabilidad de concepción (18). Por ello, disminuir una de las múltiples fuentes de estrés y ansiedad, podría mejorar la confianza de la paciente en el proceso y aumentar las probabilidades de éxito.

La farmacogenética tiene como principal función ayudar a los profesionales a seleccionar los medicamentos y dosis más adecuadas para cada persona. En la reproducción asistida se puede aplicar de la misma forma, a través de estudios genéticos de biomarcadores previamente establecidos, y seleccionando el tipo de gonadotropina y dosis adecuada para cada paciente. La idea es adaptar el protocolo de estimulación en función de la respuesta de la paciente, y durante este proceso llevar a cabo una estricta monitorización del ciclo mediante controles hormonales y ecográficos (2).

No obstante, o al menos hasta el momento, emplear la farmacogenética de forma rutinaria e indistintamente entre las pacientes no sería el principal objetivo de esta técnica. El estudio genético previo o el diseño de un protocolo a medida son algunos de los gastos adicionales que le supondrían una elevación del coste del tratamiento a la paciente. Además, los diagnósticos y estudios previos también suponen un prolongamiento y posible retraso del tratamiento, ya que en la actualidad estos procedimientos no son totalmente inmediatos.

Por todo ello, la estrategia farmacogenética es especialmente relevante para pacientes que con anterioridad hayan sufrido algún ciclo de FIV de baja reserva y/o respuesta ovárica. Asimismo, esta no es la única situación en la que sería interesante aplicar esta técnica, controlando la dosis administrada a la paciente también se podría evitar la sobreestimulación ovárica y la posible aparición del SHO.

De esta forma reduciríamos el riesgo de una de las complicaciones más importantes que pueden darse durante la estimulación; encharcamiento de los pulmones, torsión ovárica o la rotura de un quiste ovárico pudiendo provocar sangrados internos, serían algunas de las consecuencias que se podrían dar si no se controla la aparición de SHO (17).

Se ha observado que las variantes alélicas del FSHR son determinantes en la sensibilidad a la FSH, lo que ha llevado a la hipótesis de que existen cambios genéticos concretos que pueden ajustar la regulación hormonal de la fisiología ovárica. Consecuentemente, estos tienen la capacidad de ser marcadores atractivos para diversas aplicaciones clínicas, incluida la optimización de la dosis de FSH exógena en programas de TRA (12).

Una asociación retrospectiva reciente demostró que la variante p.N680S del FSHR estuvo significativamente más representada en el desarrollo de SHO iatrogénico, es decir, es más probable desarrollar esta complicación iatrogénica. Sin embargo, las mujeres con alelo de tipo salvaje se asociaron con la gravedad del SHO (6).

Estos hallazgos sugieren fuertemente que las mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para FIV/ICSI y tienen el aminoácido Asn en el codón 680 están en riesgo de estimulación excesiva con FSH, lo que podría dar lugar a SHO

iatrogénico severo. Es por ello por lo que este SNP del FSHR debería considerarse previamente a iniciar la EOC (6).

Por otro lado, para poder llevar a cabo un estudio farmacogenético óptimo se necesitaría establecer qué biomarcadores son los que influyen significativamente en la respuesta ovárica. Los resultados que muchos estudios evidencian (3,10,12) es sugerir el gen FSHR como principal diana en los estudios genéticos previos.

No obstante, este no es el único gen relevante, a pesar de que existen datos limitados sobre la posible influencia de los polimorfismos de los genes LHB/LHCGR, un estudio reciente (10) ha propuesto la suplementación con LH como una alternativa con mejores valores clínicos que la suplementación actual. Concretamente, se informaron de tasas de embarazo clínico más elevadas ( $p = 0,049$ ) y una tendencia hacia mejores tasas de nacidos vivos ( $p = 0,082$ ) cuando 193 mujeres fueron suplementadas basándose en su perfil de SNP de los genes LHB/LHCGR.

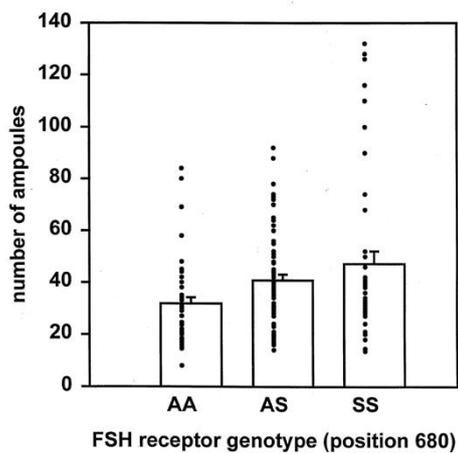
Centrándonos en uno de los principales objetivos del trabajo y teniendo como referencia los resultados obtenidos de la revisión sistemática, se ha demostrado que el SNP de FSHR influye en los niveles basales de FSH (*FSHR* rs6166, c.2039A>G, p.Asn680Ser), número de ovocitos (*FSHR* rs6166, c.2039A>G, p.Asn680Ser; *FSHR* rs1394205, -29G>A), consumo de gonadotropinas (*FSHR* rs6166, c.2039A>G, p.Asn680Ser; *FSHR* rs1394205, -29G>A), y puede afectar la duración de la estimulación con gonadotropinas (*FSHR* rs6165, c.919G>A, p.Thr307Ala) y el riesgo de SHO (*FSHR* rs6166, c.2039A>G, p.Asn680Ser) (10).

A pesar de que varios estudios han demostrado que con un aumento de dosis (*Figura 1*) se podría superar el menor número de ovocitos recuperados tras una estimulación ovárica en pacientes con la variante *FSHR* rs6166 (c.2039A>G, p.Asn680Ser) Ser/Ser, también se debe concretar cuál sería la dosis óptima para este grupo de personas (14).

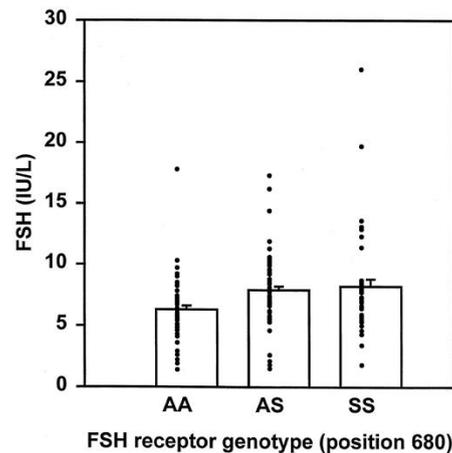
Individualizar y concretar la dosis es un reto a largo plazo que probablemente mejorará el rendimiento de la estimulación ovárica. No obstante, existen estudios (6) que han estimado que con un aumento del 50% de la dosis de FSH exógena sería suficiente para superar las diferencias en la sensibilidad de las variantes del FSHR. Concretamente,

Behre et al. (6) abordaron parcialmente este problema estratificando a los pacientes normogonadotróficos de acuerdo con la distribución del genotipo FSHR (rs6166) y confirmaron que el aumento en un 50% de la dosis diaria de FSH, de 150 a 225 UI/día, contrarresta los niveles más bajos de estradiol en los portadores de S/S.

No obstante, cabe destacar que no siempre el aumento de la dosis asegurará que las mujeres que se sometan a estimulación ovárica en un programa de FIV responderán correctamente al tratamiento. La base de la baja respuesta a la gonadotropina aún no tiene datos significativamente veraces, aunque parámetros como la reserva ovárica disminuida y el aumento de la edad materna sí que se han asociado a una respuesta ovárica deficiente (12). Por ello, a pesar de que en algunas respondedoras deficientes portadoras de la variante *FSHR* rs6166 (c.2039A>G, p.Asn680Ser) Ser/Ser se les incremente la dosis de FSH, puede que la baja respuesta sea consecuencia de otro factor adicional (12).



**Figura 1.** Número de ampollas de FSH (75 UI /ampolla) requeridas para lograr la inducción de la ovulación y la recuperación de ovocitos en mujeres agrupadas según el genotipo FSHR. AA (NN) = 31,8; AS (NS) = 40,7 y SS = 46,8.



**Figura 2.** Niveles basales de FSH medidos el día 3 del ciclo menstrual según el genotipo de FSHR. AA (NN) = 6,4 UI/L; AS (NS) = 7,9 UI/L y SS = 8,3 UI/L. (20)

Uno de los principales objetivos de este trabajo es estudiar las diferentes variables alélicas y sus efectos en la estimulación ovárica. Como se ha podido corroborar en el apartado de *Resultados*, los niveles basales de FSH varían en función del genotipo de FSHR. Si observamos la *Figura 1*, las mujeres con la variante alélica SS tienen concentraciones más elevadas de FSH basal, a diferencia de las variantes NS y NN (14) que tienen valores significativamente inferiores.

Por último, se ha discutido cuál sería la dosis y el tipo de gonadotropina recomendada para cada variante. Como Lledó et al. (3) evidenciaron, el tipo de gonadotropina administrada también influye en la respuesta de cada variante por lo que se deberá tener en cuenta a la hora de recetar la medicación.

En los últimos años, uno de los principales fármacos para la inducción de la ovulación y la EOC ha sido la FSH. Originalmente, el método de obtención de la FSH farmacológica se centraba en extraer y purificar la orina de mujeres posmenopáusicas. Las diferentes fases de la purificación han ido mejorando hasta conseguir una HP-FSH (*Highly Purified FSH*). Recientemente, se ha desarrollado la FSH humana recombinante (rFSH) con absoluta pureza, además de una mayor consistencia entre lotes y sin riesgo a una posible transmisión de enfermedades infecciosas. En términos de eficacia, ambas hormonas muestran valores similares (20).

Existen diferentes isoformas de FSH caracterizadas por la heterogeneidad en las cantidades de siálico y la complejidad de las estructuras de oligosacáridos que afectan a la bioactividad específica. Las isoformas menos ácidas como la rFSH muestran una alta bioactividad in vitro, pero tiene una vida media circulante inferior. La HP-FSH es una isoforma más ácida, con una vida media circulante mayor que da como resultado más folículos estrogénicos y desarrollo folicular, maduración y secreción de estradiol (19).

Los resultados sugieren que la HP-FSH tiene una eficacia superior en la variante FSHR SS, a diferencia de la variante NS donde la rFSH es más eficaz. Esto puede explicarse por el hecho de que las mujeres con la variante SS son más resistentes a la acción de la FSH que las mujeres portadoras de las otras variantes (7). Una vida más larga de la HP-FSH podría mantener la acción de FSH durante un periodo de tiempo más prologado y superar la resistencia de la FSHR del genotipo SS.

Como la mayoría de los estudios de investigación, este también tiene varios puntos débiles que necesitan ser comentados para poder abordarlos en investigaciones futuras. A pesar de la existencia de un gran número de artículos centrados en demostrar la influencia de las variantes de FSHR en la estimulación ovárica, la escasa evidencia científica a nivel farmacológico podría ser un factor que ralentice el proceso de llevar estos hallazgos a escala clínica.

Si se desea establecer una guía de dosificación o una etiqueta de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), es necesaria una cuidadosa evaluación de los resultados de pruebas clínicas en laboratorios, animales y humanos (4). Como se ha comentado previamente, la mayoría de los estudios se basan en poblaciones homogéneas, lo que dificulta saber las posibles variaciones en el tipo de fármaco o dosis que podrían existir en función de la población o grupo étnico (4).

A nivel de revisión sistemática, este estudio ha tenido una serie de limitaciones. En primer lugar, la mayoría de los estudios incluidos (Anexo 4) fueron observacionales y retrospectivos, lo que conlleva estadísticamente a una probabilidad más elevada de sesgo.

En segundo lugar, son escasos los estudios que abordan el efecto de alelos alternativos o SNPs diferentes a Asn680Ser (rs6166), por lo que no es posible evaluar el efecto de este último polimorfismo simultáneamente a otro. En tercer lugar, y como se ha comentado recientemente, los estudios son poblacionalmente muy homogéneos, por lo que no se puede generalizar las conclusiones obtenidas en estudios de poblaciones concretas.

## CONCLUSIONES

La revisión sistemática concluye que los SNP específicos de la gonadotropina FSH y sus receptores influye en los resultados de la EOC. Todos los estudios incluidos en este trabajo aprueban que se espera un mayor consumo de FSH en las pacientes con la variante homocigótica N/N y una menor respuesta de las portadoras del genotipo N/S y S/S. De hecho, así como no se han visto diferencias significativas ni en la tasa de embarazo ni en el número de folículos dominantes el día de la administración de hCG, sí que se ha evidenciado que las portadoras de las variantes N/S y S/S tienen un número inferior de ovocitos.

Este fenómeno puede explicar parcialmente respuestas irregulares hacia la EOC, como el desarrollo de SHO iatrogénico en mujeres con el genotipo N/N y N/S o, por el contrario, la baja respuesta ante la estimulación ovárica donde los óvulos obtenidos tras la punción folicular son escasos o de mala calidad en pacientes con la variante S/S.

El principal objetivo de este trabajo es mejorar la eficacia de los protocolos de estimulación ovárica empleando la farmacogenética. A pesar de ser un campo en plena investigación dentro de las TRA, los recientes estudios han demostrado que sí es posible ajustar la dosis en pacientes que, tras un estudio genético, se demuestre que son portadores de una variante establecida como biomarcador en la EOC.

De esta forma, se podrá aumentar la dosis preestablecida y evitar una respuesta deficiente, u optar por una estimulación más suave para evitar una posible sobreestimulación ovárica que puede conducir a riesgos de una gravedad destacable. Además, también se ha demostrado que, dependiendo de la gonadotropina administrada (HP-FSH o FSHr), la respuesta a la estimulación también se ve afectada por el genotipo de la paciente.

Finalmente, este estudio refuerza la idea de que la farmacogenética puede proporcionar un nuevo campo donde examinar las respuestas específicas de biomarcadores a la medicación de estimulación ovárica. De esta forma se podrá individualizar los protocolos a determinadas pacientes, optimizando así los resultados de éxito de TRA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Laven JSE. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019;10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00023>
2. Gebelli XP. La medicina de precisión como estrategia. *Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*. 2017;191:28–31.
3. Lledó B, Dapena P, Ortiz JA, Morales R, Llacer J, Bernabeu R. Clinical efficacy of recombinant versus highly purified follicle-stimulating hormone according to follicle-stimulating hormone receptor genotype. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2016;26(6):288–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/fpc.0000000000000215>
4. Tafazoli A, Wołczyński S, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Esmaeili S-A, Miltyk W. Pharmacogenomic biomarkers of follicle-stimulating hormone receptor malfunction in females with impaired ovarian response—A genetic survey. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(2):170. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10020170>
5. Valdespino-Gómez VM. Organización estructural y funcional del genoma humano: variación en el número de copias predisponentes de enfermedades degenerativa. *Gaceta Mexicana de Oncología*. noviembre de 2013;12(6):426–32.
6. Behre HM, Greb RR, Mempel A, Sonntag B, Kiesel L, Kaltwaer P, et al. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2005;15(7):451–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.fpc.0000167330.92786.5e>
7. Alviggi C, Conforti A, Santi D, Esteves SC, Andersen CY, Humaidan P, et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2018;24(5):599–614. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy019>
8. Desai SS, Roy BS, Mahale SD. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: functional implications in human reproduction. *J Reprod Fertil* [Internet]. 2013;146(6):R235–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/rep-13-0351>
9. García-Jiménez G, Zariñán T, Rodríguez-Valentín R, Mejía-Domínguez NR, Gutiérrez-Sagal R, Hernández-Montes G, et al. Frequency of the T307A, N680S, and -29G>A single-nucleotide polymorphisms in the follicle-stimulating hormone receptor in Mexican subjects of Hispanic ancestry. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2018;16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0420-4>
10. Conforti A, Tüttelmann F, Alviggi C, Behre HM, Fischer R, Hu L, et al. Effect of genetic variants of gonadotropins and their receptors on ovarian stimulation outcomes: A Delphi consensus. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.797365>
11. Gershon E, Dekel N. Newly identified regulators of ovarian folliculogenesis and ovulation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(12):4565. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21124565>

12. Pabalan N, Trevisan CM, Peluso C, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, et al. Evaluating influence of the genotypes in the follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn (rs6166) polymorphism on poor and hyper-responders to ovarian stimulation: a meta-analysis. *J Ovarian Res* [Internet]. 2014;7(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-014-0122-2>
13. Gashi Z, Elezaj S, Zeqiraj A, Grabanica D, Shabani I, Gruda B, et al. Relationship between genotype variants follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms (FSHR) and morphology of oocytes prior to ICSI procedures. *Med Arch* [Internet]. 2016;70(5):364. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2016.70.364-368>
14. Mayorga MP, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000;85(9):3365–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.9.6789>
15. Griesinger G, Verweij PJM, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, et al. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in patients treated with corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH antagonist protocol. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(3):e0149615. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149615>
16. Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, Fauser BCJM. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2008;14(5):459–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn024>
17. Nenonen HA, Lindgren IA, Prahl AS, Trzybulska D, Kharraziha I, Hultén M, et al. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2019;29(5):114–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/FPC.0000000000000374>
18. De Bes MR. Carga psicológica en los tratamientos de reproducción asistida y sus implicaciones. *Revista iberoamericana de fertilidad*. 2012;29.
19. Bordewijk EM, Mol F, van der Veen F, Van Wely M. Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2019;2019(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoz008>
20. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Libr* [Internet]. 2011; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005354.pub2>

## ANEXO

### ANEXO 1. Artículos descartados por el título.

1. Zhong C, Wang Y, Liu C, Jiang Y, Kang L. A Novel Single-Nucleotide Polymorphism in WNT4 Promoter Affects Its Transcription and Response to FSH in Chicken Follicles. *Genes (Basel)*. 1 de octubre de 2022;13(10):1774.
2. Peluso C, Fonseca FLA, Gastaldo GG, Christofolini DM, Cordts EB, Barbosa CP, et al. AMH and AMHR2 polymorphisms and AMH serum level can predict assisted reproduction outcomes: a cross-sectional study. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(4):1401-12.
3. Cerra C, Newman WG, Tohlob D, Byers H, Horne G, Roberts SA, et al. AMH type II receptor and AMH gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve, response, or outcomes in ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*. agosto de 2016;33(8):1085-91.
4. Bezmialem Vakif University. Antimullerian Hormone Receptor 2 Polymorphism in Blood and Granulosa Cells in Unexplained Infertility [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 may [citado 18 de mayo de 2023]. Report No.: NCT05592730. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05592730>
5. Liu YL, Lee CI, Liu CH, Cheng EH, Yang SF, Tsai HY, et al. Association between Leukemia Inhibitory Factor Gene Polymorphism and Clinical Outcomes among Young Women with Poor Ovarian Response to Assisted Reproductive Technology. *J Clin Med*. 19 de enero de 2023;12(3):796.
6. Weng SL, Tzeng SL, Lee CI, Liu CH, Huang CC, Yang SF, et al. Association between GnRH Receptor Polymorphisms and Luteinizing Hormone Levels for Low Ovarian Reserve Infertile Women. *Int J Environ Res Public Health*. 30 de junio de 2021;18(13):7006.
7. Golestanpour H, Javadi G, Sheikhha MH. Association of GRIA1 polymorphisms with ovarian response to human menopausal gonadotropin in Iranian women. *Clin Exp Reprod Med*. septiembre de 2020;47(3):207-12.
8. Mir R, Tayeb FJ, Barnawi J, Jalal MM, Saeedi NH, Hamadi A, et al. Biochemical Characterization and Molecular Determination of Estrogen Receptor- $\alpha$  (ESR1 PvuII-rs2234693 T>C) and MiRNA-146a (rs2910164 C>G) Polymorphic Gene Variations and Their Association with the Risk of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 6 de marzo de 2022;19(5):3114.
9. Chen D, Zhu X, Wu J. Can polymorphisms of AMH/AMHR2 affect ovarian stimulation outcomes? A systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 4 de septiembre de 2020;13(1):103.
10. Bosco L, Ruvolo G, Luparello C, Ferrari S, Valerio D, Santi D, et al. Gene Expression and Apoptosis Levels in Cumulus Cells of Patients with Polymorphisms of FSHR and LHB Undergoing in Vitro Fertilization Program. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(6):2391-404.

11. AYDOGAN B. Genetic Etiology in Premature Ovarian Insufficiency [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 ago [citado 18 de mayo de 2023]. Report No.: NCT01973075. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973075>
12. Le HL, Ho VNA, Le TTN, Tran VTT, Ma MPQ, Le AH, et al. Live birth after in vitro maturation in women with gonadotropin resistance ovary syndrome: report of two cases. *J Assist Reprod Genet.* diciembre de 2021;38(12):3243-9.
13. Yumiceba V, López-Cortés A, Pérez-Villa A, Yumiseba I, Guerrero S, García-Cárdenas JM, et al. Oncology and Pharmacogenomics Insights in Polycystic Ovary Syndrome: An Integrative Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:585130.
14. Burnik Papler T, Stimpfel M, Kovacik B, Bokal EV. Poor Ovarian Response to Gonadotrophins in PCOS Women after Laparoscopic Ovarian Drilling. *Medicina (Kaunas).* 19 de enero de 2022;58(2):147.
15. Eftekhari M, Tabibnejad N. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a review of literature. *Middle East Fertil Soc J* [Internet]. 2021;26(1). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85117337582&doi=10.1186%2fs43043-021-00083-2&partnerID=40&md5=f718b685427d42b1f12987a1b2257520>
16. Karagiorga I, Partsinevelos GA, Mavrogianni D, Anagnostou E, Zervomanolakis I, Kallianidis K, et al. Single nucleotide polymorphisms in the Anti-Müllerian hormone (AMH Ile(49)Ser) and Anti-Müllerian hormone type II receptor (AMHRII -482 A>G) as genetic markers in assisted reproduction technology. *J Assist Reprod Genet.* marzo de 2015;32(3):357-67.
17. Motawi TMK, Rizk SM, Maurice NW, Maged AM, Raslan AN, Sawaf AH. The role of gene polymorphisms and AMH level in prediction of poor ovarian response in Egyptian women undergoing IVF procedure. *J Assist Reprod Genet.* diciembre de 2017;34(12):1659-66.
18. Grynberg M, Labrosse J. Understanding Follicular Output Rate (FORT) and its Implications for POSEIDON Criteria. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:246.

## **ANEXO 2. Artículos descartados por el resumen.**

1. Bøtkjær JA, Kristensen SG, Olesen HØ, Larsson P, Mannaerts B, Andersen CY. Dose-dependent stimulation of human follicular steroidogenesis by a novel rhCG during ovarian stimulation with fixed rFSH dosing. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1004596.
2. Hirayama H, Naito A, Fujii T, Sugimoto M, Takedomi T, Moriyasu S, et al. Effects of genetic background on responses to superovulation in Japanese Black cattle. *J Vet Med Sci.* 14 de marzo de 2019;81(3):373-8.
3. Iffanolida PA, Wiweko B, Muna N, Hanifah N, Mutia K, Riayati O, et al. Gene expression of follicle-stimulating hormone receptors in granulosa cells in poor ovarian responders. En: *J Phys Conf Ser* [Internet]. Institute of Physics Publishing; 2018. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85054540988&doi=10.1088%2f1742-6596%2f1073%2f3%2f032068&partnerID=40&md5=fb9a11d3ab802af84de7d8b9c15f587a>

4. Instituto Valenciano de Infertilidad, IVI VALENCIA. Impact of Gonadotrophin REceptor Polimorphisms on the Relationship Between Serum AMH and Ovarian Response [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 dic [citado 18 de mayo de 2023]. Report No.: NCT03388099. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03388099>
5. Simoni M. Unraveling the fertility knot in World Health Organization type 2 anovulatory women: another step toward a pharmacogenetic treatment choice. *Fertil Steril*. abril de 2015;103(4):900-1.
6. Llácer J. Prospective, Randomized Open Trial to Evaluate the Efficacy of Highly Purified Urinary FSH Versus Recombinant FSH in Oocyte Donors Undergoing Controlled Ovarian Stimulation Based on Receptor N680S FSH Gene Polymorphism. *Genodon Trial* [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 ago [citado 18 de mayo de 2023]. Report No.: NCT02625519. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02625519>
7. Tempfer C. Prospective, Randomized Open Trial to Evaluate the Efficacy of an Ovarian Stimulation Protocol Based on FSH Receptor Genotype [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2015 may [citado 18 de mayo de 2023]. Report No.: NCT00749853. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00749853>
8. Lund University. Prospective Randomised Clinical Study on Pharmacogenetics of Gonadotropin Receptors in Relation to Pregnancy and Life Birth Rate as Well as Unwanted Side Effects Such as Ovarian Hyper Stimulation Syndrome During Assisted Reproduction. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 abr [citado 18 de mayo de 2023]. Report No.: NCT03737253. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737253>
9. Conforti A, Esteves SC, Cimadomo D, Vaiarelli A, Di Rella F, Ubaldi FM, et al. Management of Women With an Unexpected Low Ovarian Response to Gonadotropin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:387.

### **ANEXO 3. Artículos descartados por el texto.**

1. Angelini Farmacéutica. Study of the N680S Polymorphism of the FSHR Gene and Its Relationship With the Type of Gonadotropin Used in Controlled Ovarian Stimulation [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 oct [citado 18 de mayo de 2023]. Report No.: NCT04122729. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04122729>
2. Seyed Abutorabi E, Hossein Rashidi B, Irani S, Haghollahi F, Bagheri M. Investigation of the FSHR, CYP11, and INSR Mutations and Polymorphisms in Iranian Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Rep Biochem Mol Biol*. enero de 2021;9(4):470-7.
3. Meireles AJC, Bilibio JP, Lorenzoni PL, Conto ED, Nascimento FC do, Cunha-Filho JS da. Association of FSHR, LH, LHR, BMP15, GDF9, AMH, and AMHR polymorphisms with poor ovarian response in patients undergoing in vitro fertilization. *JBRA Assist Reprod*. 21 de julio de 2021;25(3):439-46.

### **ANEXO 4. Artículos no descartados.**

1. Monge-Ochoa B, Montoro L, Gil-Arribas E, Montoya J, Ruiz-Pesini E, López-Pérez MJ, et al. Variants Ala307Ala and Ser680Ser of 307 and 680 FSHr polymorphisms negatively influence on assisted reproductive techniques outcome and determine high probability of

- non-pregnancy in Caucasian patients. *J Assist Reprod Genet.* octubre de 2021;38(10):2769-79.
2. Nenonen HA, Lindgren IA, Prah AS, Trzybulska D, Kharraziha I, Hultén M, et al. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation. *Pharmacogenet Genomics.* julio de 2019;29(5):114-20.
  3. Allegra A, Marino A, Raimondo S, Maiorana A, Gullo S, Scaglione P, et al. The carriers of the A/G-G/G allelic combination of the c.2039 A>G and c.-29 G>A FSH receptor polymorphisms retrieve the highest number of oocytes in IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet.* febrero de 2017;34(2):263-73.
  4. Gashi Z, Elezaj S, Zeqiraj A, Grabanica D, Shabani I, Gruda B, et al. Relationship Between Genotype Variants Follicle-stimulating Hormone Receptor Gene Polymorphisms (FSHR) and Morphology of Oocytes Prior to ICSI Procedures. *Med Arch.* octubre de 2016;70(5):364-8.
  5. Tafazoli A, Wołczyński S, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Esmaceli SA, Milyk W. Pharmacogenomic Biomarkers of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Malfunction in Females with Impaired Ovarian Response-A Genetic Survey. *J Clin Med.* 6 de enero de 2021;10(2):170.
  6. Conforti A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Bagnulo F, Peluso S, Carbone L, et al. Pharmacogenetics of FSH Action in the Female. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:398.
  7. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Salehpour S. Involvement of single nucleotide polymorphisms in ovarian poor response. *J Assist Reprod Genet.* septiembre de 2021;38(9):2405-13.
  8. Surcel M, Doroftei B, Neamtii IA, Muresan D, Caracostea G, Goidescu I, et al. Impact of Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphism on the Efficiency of Co-Treatment with Growth Hormone in a Group of Infertile Women from Romania. *Diagnostics (Basel).* 29 de septiembre de 2022;12(10):2371.
  9. García-Jiménez G, Zariñán T, Rodríguez-Valentín R, Mejía-Domínguez NR, Gutiérrez-Sagal R, Hernández-Montes G, et al. Frequency of the T307A, N680S, and -29G>A single-nucleotide polymorphisms in the follicle-stimulating hormone receptor in Mexican subjects of Hispanic ancestry. *Reprod Biol Endocrinol.* 19 de octubre de 2018;16(1):100.
  10. Valkenburg O, van Santbrink EJP, König TE, Themmen APN, Uitterlinden AG, Fauser BCJM, et al. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism affects the outcome of ovulation induction in normogonadotropic (World Health Organization class 2) anovulatory subfertility. *Fertil Steril.* abril de 2015;103(4):1081-1088.e3.
  11. Tănase AE, Nemescu D, Popescu R, Carauleanu A, Mogos RA, Luca A, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms of ovarian reserve markers in Romanian population. *Exp Ther Med.* diciembre de 2020;20(6):203.
  12. Laven JSE. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:23.

13. Conforti A, Tüttelmann F, Alviggi C, Behre HM, Fischer R, Hu L, et al. Effect of Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:797365.
14. Tang H, Yan Y, Wang T, Zhang T, Shi W, Fan R, et al. Effect of follicle-stimulating hormone receptor Asn680Ser polymorphism on the outcomes of controlled ovarian hyperstimulation: an updated meta-analysis of 16 cohort studies. *J Assist Reprod Genet*. diciembre de 2015;32(12):1801-10.
15. Bayraktar B, Güleç EŞ, Kutbay YB, Köse C, Gür EB, Demir A. Does Follicle-Stimulating Hormone Receptor Polymorphism Status Affect In vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Results and Live Birth Rate? A Retrospective Study. *J Hum Reprod Sci*. 2022;15(1):58-63.
16. Alviggi C, Conforti A, Santi D, Esteves SC, Andersen CY, Humaidan P, et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(5):599-614.