

TRABAJO DE FIN DE MASTER

Biología y Tecnología Aplicada a la

Reproducción Humana Asistida

**USO DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA
PERSONALIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE
ESTIMULACIÓN OVÁRICA**

Autor: Jana Gil Martí

Tutor: Nicolás Prados Dodd

Alcobendas, septiembre 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
Palabras clave.....	3
ABREVIACIONES	4
INTRODUCCIÓN	5
Regulación del desarrollo folicular	5
Estimulación ovárica controlada	8
Predicción de la respuesta ovárica a la estimulación mediante el uso parámetros predictores utilizados a día de hoy.....	10
Justificación del trabajo.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	13
Pregunta de investigación	13
Objetivos	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
Diseño.....	14
Estrategia de búsqueda.....	14
Criterios de inclusión y exclusión	15
Selección de artículos.....	16
Rigor	17
Consideraciones éticas	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	36
Anexo 1: Genes relacionados con la respuesta ovárica	36
Anexo 2: Artículos no duplicados	36
Anexo 3: Artículos seleccionados según el título	45
Anexo 4: Artículos seleccionados según el resumen.....	50
Anexo 5: Artículos seleccionados según el texto completo	53
Anexo 6: Artículos incluidos en la revisión.....	54
Anexo 7: Análisis de los artículos seleccionados mediante la guía CASPe	56
TABLAS	
Tabla 1: Estrategia de búsqueda empleada para la revisión de la literatura	15
Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión utilizados en la selección de artículos	15
Tabla 3: Esquema del proceso de selección de artículos	17

RESUMEN

Los tratamientos de reproducción asistida tienen como finalidad conseguir el nacimiento de recién nacidos vivos sanos. Puesto que estos tratamientos no aseguran una tasa de éxito del 100%, es conveniente obtener el mayor número de ovocitos maduros fecundables para aumentar la probabilidad de embarazo. Para ello, las pacientes se someten a una estimulación ovárica controlada. No obstante, esta etapa del proceso puede derivar en graves complicaciones o en cancelaciones de ciclo si no se adecua a las características de cada mujer. Por tal de evitar tal suceso y garantizar un desarrollo seguro y eficaz para la futura madre, resulta fundamental predecir la respuesta ovárica para poder personalizar el protocolo de estimulación. A día de hoy se predice dicha respuesta mediante el uso de indicadores hormonales y ecográficos. Sin embargo, éstos presentan un valor predictivo limitado. Por esta razón, se ha llevado a cabo una revisión para identificar si existen polimorfismos asociados a la respuesta ovárica de las mujeres sometidas a un tratamiento de reproducción asistida y en caso de existir; si resultaría beneficioso el estudio genético como prueba diagnóstica para predecir su respuesta y adecuar el protocolo de estimulación. Se ha encontrado en la bibliografía actual distintos polimorfismos en los genes FSHR, LH β , LHCRG, AMH, AMHR2, CYP19, ESR, GDF9 y BMP15 que están relacionados con la respuesta ovárica. A pesar de ello, no se dispone de pruebas suficientes para afirmar o negar una clara asociación con ninguno de ellos. Por lo tanto, se concluye que, actualmente, el estudio genético de las pacientes no resultaría suficientemente beneficioso y que se requieren más estudios al respecto para establecer nuevos biomarcadores.

Palabras clave

Estimulación, polimorfismo, predicción, ovario, respuesta.

ABREVIACIONES

- AMH: hormona antimülleriana
- AMHR2: receptor de la hormona antimülleriana
- BMP15: Bone Morphogenetic Protein 15
- CG: células de la granulosa
- E2: Estradiol
- EOC: estimulación ovárica controlada
- ESR: Estrogen receptor
- FSH: hormona folículo estimulante
- FSHR: receptor de la hormona folículo estimulante
- GDF9: Growth differentiation factor 9
- GnRH: hormona liberadora de gonadotropina
- hCG: Gonadotropina coriónica humana
- LH: hormona luteinizante
- LHCGR: receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina
- RFA: recuento de folículos antrales
- SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica
- SNP: single nucleotide polymorphism
- TGF- β : Transforming growth factor β
- TRA: Tratamiento de reproducción asistida

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos de reproducción asistida (TRA) son uno de los principales recursos a los que acuden parejas que sufren infertilidad, portadoras de enfermedades hereditarias, parejas homosexuales o personas que quieren preservar la fertilidad. Puesto que estos tratamientos no tienen una tasa de éxito del 100%, suelen incluir una estimulación ovárica controlada (EOC) con el fin de aumentar las probabilidades de embarazo.

La estimulación ovárica controlada permite obtener un número suficiente de ovocitos competentes para ser fecundados ya sea *in vivo* (inseminación intrauterina) o *in vitro* (FIV/ICSI). Es fundamental que la hiperestimulación del ovario sea controlada, permitiendo el reclutamiento de suficientes ovocitos pero sin dejar de ser segura para la paciente y futuro hijo. Una intensidad demasiado elevada de este tipo de tratamiento puede conducir a un número elevado de embriones innecesarios, a un riesgo elevado de gestación múltiple en inseminaciones y en el peor de los casos, a un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) que puede poner en riesgo la vida de la paciente.

Este proceso hormonal involucra principalmente al ciclo ovárico que puede definirse como un proceso dinámico que incluye eventos e interacciones hormonales indispensables para la correcta fisiología de la ovulación. En este sistema endocrino, la interacción de hormonas hipotalámicas, hipofisarias y ováricas forman el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y permiten la formación, crecimiento y ovulación de los folículos ováricos.

Regulación del desarrollo folicular

El folículo es la unidad funcional del ovario y se compone principalmente de 3 tipos celulares (ovocitos, células de la granulosa (CG) y células de la teca) que proporcionan el entorno adecuado para que se lleve a cabo la foliculogénesis.

La foliculogénesis es un proceso que hace referencia al desarrollo de los folículos ováricos. Se inicia durante la etapa fetal, en la que se cuentan aproximadamente unos 6-7 millones de folículos primordiales que contienen un ovocito detenido en la profase de la meiosis I. En el momento del nacimiento, los ovarios poseen 1-2 millones de folículos primordiales, de manera que toda mujer nace con un número determinado y finito de ovocitos. La pérdida de estos folículos es constante y hace que en el momento de la pubertad, la reserva ovárica sea de unos 500.000 folículos detenidos en la segunda división meiótica. Esta reserva ovárica va disminuyendo de forma continua hasta alcanzar la menopausia, momento en la que la reserva de folículos antrales se encuentra por debajo del umbral mínimo necesario (1).

A su vez, el ciclo menstrual se divide en 3 fases (2). En primer lugar tenemos la fase folicular en la que los folículos crecen y maduran. El punto de partida, como hemos comentado, son los folículos primordiales que se caracterizan por poseer un ovocito rodeado por una monocapa de CG en forma fusiforme. De estos 500.000 folículos primordiales que puede tener una mujer al llegar a la pubertad una minoría se desarrollaran a folículos primarios, los cuales presentan más CG, esta vez en forma cuboidal. Los folículos supervivientes pasan a ser folículos secundarios en el momento en el que disponen de dos o más capas de CG en proliferación y una nueva capa de células de la teca.

Hasta este momento todo el desarrollo folicular es independiente de gonadotropinas (hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)) y su supervivencia depende de una comunicación bidireccional en la que el ovocito y las células que lo rodean se comunican mediante "gap-junctions". Las células somáticas promueven el crecimiento y desarrollo del ovocito mientras que éste regula la proliferación y diferenciación de las CG y de la teca.

A partir de este momento, el desarrollo es dependiente de gonadotropinas. Los folículos secundarios pasan a ser folículos antrales con la formación del antro a partir de cavidades llenas de líquido. En este punto, la mayoría de folículos sufren degeneración atrésica. Únicamente el folículo dominante, es decir, el que posea una concentración de

receptores de FSH (FSHR) más elevada en cada ciclo, logra sobrevivir y convertirse en folículo de Graaf o preovulatorio. Esto se debe a que los folículos con más FSHR serán más sensibles a la FSH, aumentando la actividad de la aromatasa P450 (enzima codificada por el gen CYP19A1, catalizadora de la aromatización de andrógenos a estrógenos) y por lo tanto, produciendo más estrógenos responsables de la retroalimentación negativa (disminuyen la secreción de FSH a medida que aumenta la cantidad de estrógenos). Con la caída de las concentraciones de FSH en respuesta al aumento de estrógenos, solo el folículo más sensible a la FSH, con el umbral más bajo para proporcionar una respuesta, puede sobrevivir (3).

La fase folicular finaliza con la fase ovulatoria que se caracteriza por llevar a cabo la liberación del ovocito. Para ello, el pico preovulatorio de LH producido por la hipófisis (retroalimentación positiva activada por unos niveles de estrógenos sostenidos) activa los folículos de Graaf, provocando el fenómeno de ovulación, es decir, la maduración final del ovocito, la ruptura del folículo y la expulsión del ovocito con capacidad de ser fecundado. Finalmente tenemos la fase lútea, en la que el ovocito ya ha sido expulsado y se forma el cuerpo lúteo que en presencia de embarazo produce progesterona para mantener el embarazo temprano y a falta de él, termina por degenerar.

En todo este proceso de desarrollo folicular, así como en la comunicación bidireccional previamente mencionada, encontramos múltiples vías de señalización y distintos factores implicados. Varios de estos pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Uno de los más importantes es la hormona antimülleriana (AMH) que es una glicoproteína dimérica producida por las CG, específicamente de los folículos en crecimiento más pequeños (pre-antrales). Su principal función consiste en modular la progresión de los folículos primordiales gracias a su interacción con su receptor AMHR2. Para ello, inhibe el reclutamiento inicial de folículos, el crecimiento dependiente de FSH y la selección de folículos preantrales mediante su efecto inhibitorio sobre la acción de la FSH y la aromatasa. Finalmente, la AMH provoca, como consecuencia, una reducción en los niveles estrógenos, y tiene por lo tanto un efecto positivo propulsando la retroalimentación positiva (4).

Otros de los factores implicados son la activina y la inhibina. La activina es una glicoproteína que aumenta la secreción de FSH por parte de la glándula pituitaria promoviendo el desarrollo folicular. En los folículos primarios y secundarios, las CG secretan esta hormona ovárica mientras que sus receptores se encuentran en el ovocito, sobre el cual ejerce su función para que crezca y se desarrolle. Contrariamente, la inhibina es un dímero producido principalmente por folículos preovulatorios que suprime la secreción de FSH. Es decir, es antagonista de la activina y tiene un importante papel en la retroalimentación negativa (5).

Finalmente, dentro de la superfamilia del TGF- β , también tenemos a BMP15 (Proteína morfogenética ósea 15) y GDF9 (Factor de diferenciación del crecimiento 9). Pueden definirse como potentes reguladores de la foliculogénesis y de la ovulación que actúan sinérgicamente. Ambas proteínas son sintetizadas por el ovocito de folículos primordiales y se unen a sus respectivos receptores localizados en las CG. Su principal función se basa en promover la actividad mitótica de estas células, así como su proliferación y diferenciación. Más concretamente, GDF9 se centra en promover la proliferación de CG y la transición de folículo primario a secundario, mientras que BMP15 promueve la maduración folicular, regula la sensibilidad de las CG a la FSH y las previene de la apoptosis (6).

Estimulación ovárica controlada

En un ciclo natural, como hemos comentado, habitualmente el folículo más sensible a FSH logra sobrevivir. Por lo tanto, para evitar la maduración de un solo folículo y obtener un mayor número de ovocitos fecundables, es necesario realizar una EOC. Este proceso consiste en una primera supresión hipofisaria mediante la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), provocando el bloqueo de la producción endógena de gonadotropinas. Se puede realizar un protocolo corto con el uso de antagonistas de la GnRH (efecto inmediato) o bien un protocolo largo con el uso de agonistas de la GnRH (efecto "flare-up"). Seguidamente se administran gonadotropinas exógenas que se responsabilizan del desarrollo folicular y posteriormente se inyecta gonadotropina coriónica humana (hCG) que simula el pico de LH y promueve la maduración folicular. Finalmente, para evitar la ovulación espontánea

del ovario, los folículos son extraídos mediante una punción folicular entre las 32-34h post-hCG.

El protocolo empleado y la dosis de cada medicación se ven ajustados según la predicción de la respuesta ovárica con el fin de obtener una respuesta óptima ya que ésta puede ser muy diversa en función de la reserva ovárica que caracterice a cada paciente. Según la guía proporcionada por ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), existen distintos protocolos en función de una predicción pobre, normal o alta.

Una mujer con una baja reserva ovárica tiene más riesgo de presentar una respuesta pobre y por tanto obtener pocos o ningún ovocito. El protocolo de EOC que más se adecuaría a la situación sería un protocolo con agonistas o antagonistas de GnRH indistintamente y una dosis inicial de gonadotropinas de 150-300 IU. Tras una monitorización ultrasónica del número de folículos y su medida, si la respuesta sigue siendo subóptima, se recomienda la administración de 10.000 IU de hCG o 250µg de hCG-recombinante para alcanzar la maduración ovocitaria adecuada y de progesterona natural o didrogesterona como soporte de la fase lutea. En casos en que la respuesta es muy deficiente, siempre puede plantearse la posibilidad de cancelar el ciclo.

Por otro lado, en el caso de que la predicción de la respuesta fuera normal, lo recomendable es utilizar un protocolo de antagonistas de GnRH y una dosis inicial de gonadotropinas de 150-225 IU. Tras una monitorización con un resultado favorable, el protocolo prosigue del mismo modo que en el caso de una baja respondedora.

Finalmente, las pacientes pueden tener una respuesta exagerada, ser clasificadas como altas respondedoras y tener más riesgo de sufrir un SHO. En estos casos, se suele utilizar un protocolo de antagonistas de GnRH con una dosis inicial de gonadotropinas <150 IU. También puede llevarse a cabo el protocolo con agonistas de GnRH y una dosis inicial de gonadotropinas de 100-125 IU para reducir el riesgo de SHO. Se monitoriza el proceso como ya se ha comentado y se establece la continuación de la estimulación. En el caso de haber empleado un protocolo de antagonistas, se administran 200µg de agonistas de

GnRH y se debe criopreservar todos los ovocitos obtenidos. Si se ha utilizado el protocolo de agonistas, pueden administrarse 5.000 IU de hCG y realizar una transferencia en fresco aportando el soporte de fase lútea apropiado. Aun así, independientemente del protocolo utilizado, cualquier signo relacionado con un aumento del riesgo de SHO conllevará la cancelación de la transferencia y la criopreservación de todos los embriones viables.

Predicción de la respuesta ovárica a la estimulación mediante el uso de parámetros predictores utilizados a día de hoy

Para predecir la respuesta de cada paciente y ajustar las dosis de tratamiento, a día de hoy se utilizan diferentes indicadores (7). Uno de los principales es la edad ya que a medida que la paciente se hace mayor, la reserva ovárica va disminuyendo a la vez que su calidad (aumenta el riesgo de que los ovocitos sean genéticamente anormales). Pese a la controversia que este parámetro ha generado, se establece que la edad óptima para realizar un TRA es inferior a los 35 años. Por lo tanto, una mujer de menos de 35 años tiene más probabilidad de presentar resultados reproductivos exitosos aunque también de tener una alta respuesta con riesgo de SHO mientras que una mujer de 35 años o más, presenta mayor probabilidad de tener una baja respuesta ovárica.

Así mismo, también se utilizan indicadores hormonales. Entre ellos tenemos la concentración de FSH, de Estradiol (E2), de inhibina B y de AMH. A día de hoy, los niveles séricos de AMH son el mejor predictor de la función ovárica ya que sus niveles presentan una fuerte correlación con el número de folículos en crecimiento. Además, presenta muy poca variabilidad por lo que puede medirse en cualquier fase del ciclo. Los puntos de corte de esta hormona son poco claros en la literatura. Aun así, podemos decir que una AMH inferior a 1,1 ng/ml es sinónimo de baja respuesta, entre 1,2 – 3 ng/ml son valores normales y superior a 3 ng/ml indica una probable alta respuesta, con elevado riesgo de SHO si supera los 6 ng/ml. El segundo indicador más empleado es la concentración de FSH que tiene una especificidad bastante elevada para predecir una baja respuesta. De este modo, una FSH > 10-20 UI/L se correlaciona con una respuesta deficiente. No obstante, esta prueba tiene la limitación de que presenta variabilidad

intraciclo y entre ciclos. Además, requiere un eje hipotálamo-hipófisis-ovario funcional. Esto hace que sea recomendable combinarla con la medida de la concentración de E2 que puede definirse como normal cuando los niveles son inferiores a 40 pg/ml y deficientes si son superiores a 60 pg/ml. Como último marcador hormonal tenemos la inhibina B. Su concentración es inversamente proporcional a la concentración de FSH y valores inferiores a 45 pg/ml son indicadores de baja respuesta.

Finalmente, otra opción son los indicadores ecográficos. Con este término nos referimos al recuento de folículos antrales (RFA), al volumen ovárico y al flujo vascular ovárico. El más importante sin duda es el RFA que se lleva a cabo mediante una ecografía transvaginal. Permite identificar la presencia del antro de los folículos de más de 2mm y se realiza durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual de la paciente. Esta prueba proporciona información valiosa en caso de que el recuento sea inferior a 5 entre los dos ovarios (baja respuesta) o superior a 10 (alta respuesta).

En resumen, podemos definir una baja respuesta como una fisiopatología en la que la paciente posee un número de folículos sensibles a FSH por debajo de lo normal. Con el fin de unificar los criterios para identificar una baja respuesta, en 2016 la ESHRE desarrolló el método de clasificación POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) (7). Ésta permite diferenciar a las pacientes con baja respuesta en 4 grupos diferentes:

- Grupo 1: pacientes <35 años con reserva ovárica normal (AMH ≥ 1.2 ng/mL; RFA ≥ 5) y resultado inesperadamente subóptimo al tratamiento de estimulación.
- Grupo 2: pacientes >35 años con reserva ovárica normal (AMH ≥ 1.2 ng/mL; RFA ≥ 5) y resultado inesperadamente subóptimo al tratamiento de estimulación.
- Grupo 3: pacientes <35 años con reserva ovárica baja (RFA <5, AMH <1.2 ng/mL).
- Grupo 4: pacientes >35 años con reserva ovárica baja (RFA <5, AMH <1.2 ng/mL).

Por su lado, una respuesta normal se relaciona con un RFA entre 6-10, una edad materna de entre 30 y 38 años, una AMH de 1,2 – 3 ng/ml, una FSH <10 UI/L y un E2 <40 pg/ml, y por último, una alta respondedora se trata de identificar mediante un RFA >15, AMH

>3,52 ng/ml, ciclos previos con alta respuesta o cancelados por riesgo de SHO y edad materna <35.

Justificación del trabajo

Las diferentes opciones de tratamiento en función de la respuesta predicha (las cuales implican diferentes dosis y protocolos), hacen que sea de vital importancia predecir la respuesta con sensibilidad y especificidad. No obstante, los indicadores utilizados a día de hoy parecen ser demasiado generales, pudiendo cometer errores en la clasificación de las pacientes. Un ejemplo podría ser la edad biológica, la cual puede no corresponderse con la edad ovárica ya que una mujer puede nacer con una reserva ovárica disminuida o por lo contrario, con una reserva capaz de desarrollar un número de folículos elevado en cada ciclo.

Del mismo modo, los indicadores hormonales pueden verse alterados por alguna situación concreta haciendo variar la clasificación. Cabe destacar que los puntos de corte de la mayoría de parámetros tampoco son muy claros, pues podemos encontrar diferentes valores de corte en la literatura disponible a día de hoy. En cuanto a los indicadores ecográficos, éstos presentan la limitación de que pueden verse influenciados por el criterio del observador. Por ello, se incentiva el uso de una combinación de los distintos indicadores para valorar y personalizar la estimulación.

Aun así, la combinación de los diferentes indicadores puede ser en algunos casos poco sensible o específica por lo que es necesario encontrar un método complementario que proporcione más información para la predicción de la respuesta ovárica al tratamiento de estimulación. Una posible solución podría ser hacer uso de la farmacogenética. El estudio de la presencia de variaciones en el perfil genético, es decir polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), relacionados con alteraciones en la respuesta ovárica, nos permitiría predecir en mayor medida la respuesta y por lo tanto personalizar mejor el tratamiento garantizando seguridad y efectividad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

Pregunta de investigación

Para llevar a cabo este estudio la pregunta de investigación planteada es la siguiente: ¿Existen SNPs asociados a la respuesta ovárica de las mujeres sometidas a un tratamiento de reproducción asistida? En caso de existir; ¿resultaría beneficioso el estudio genético como prueba diagnóstica para predecir su respuesta y adecuar el protocolo de estimulación?

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es evaluar en qué medida el estudio de los SNP relacionados con la respuesta ovárica que podemos encontrar en la bibliografía, permite predecir la respuesta de las pacientes sometidas a una estimulación ovárica.

Para alcanzar este objetivo principal, a continuación se establecen los objetivos secundarios:

- Describir los diferentes SNPs relacionados con la respuesta ovárica.
- Relacionar los SNPs con la respuesta a la estimulación ovárica.
- Describir el mejor tratamiento para cada SNP
- Evaluar si existe una relación entre los predictores actuales y los SNP.
- Evaluar la actividad en este campo mediante el análisis de los estudios en marcha actualmente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Con el fin de alcanzar los objetivos previamente descritos y poder dar respuesta a la pregunta de investigación, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura de los últimos 10 años, incluyendo artículos desde 2012 hasta 2022. Para llevar a cabo dicha revisión, en primer lugar se localizaron los múltiples artículos que trataban sobre la influencia de distintos polimorfismos localizados en diversos genes (*Anexo 1*) sobre la respuesta ovárica a la estimulación para tener una visión general de la literatura actual.

Estrategia de búsqueda

El primer paso en la estrategia de búsqueda consistió en identificar las posibles palabras clave que permitirían desarrollar la búsqueda. Dichas palabras y términos MeSH descritos en la *Tabla 1* surgieron a partir de los objetivos planteados. Gracias a la combinación de todas estas palabras y al uso de los operadores booleanos AND y OR, obtuvimos la estrategia de búsqueda definitiva.

	Descriptores	Resultados encontrados
#1	“Ovarian response”	51409
#2	“Ovarian stimulation”	31231
#3	“Polymorphism”	309513
	(#1 OR #2) AND (#3)	515
#4	FSHR	3397
#5	LH β	742
#6	LHCGR	1142
#7	ESR	57428
#8	AMH	15989
#9	AMHR2	563
#10	CYP19	3584
#11	BMP15	1809
#12	GDF9	2061

#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	86188
(#1 OR #2) AND ((#3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12))	307

Tabla 1: Estrategia de búsqueda empleada para la revisión de la literatura

Finalmente, podemos resumir la búsqueda realizada con la siguiente estrategia:

(ovarian AND (stimulation OR response)) AND (polymorphism AND (FSHR OR LHB OR LHCGR OR ESR OR AMH OR AMHR2 OR CYP19 OR BMP15 OR GDF9))

Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de los artículos, el principal criterio de inclusión fue que los artículos relacionaran la respuesta ovárica a la estimulación previa a un tratamiento de reproducción asistida con los distintos polimorfismos (FSH, LH, LHCGR, ESR, AMH, AMHR2, CYP19, BMP15 y GDF9) que podrían modificar dicha respuesta. Así mismo, el resto de criterios de inclusión y exclusión se recoge en la *Tabla 2*.

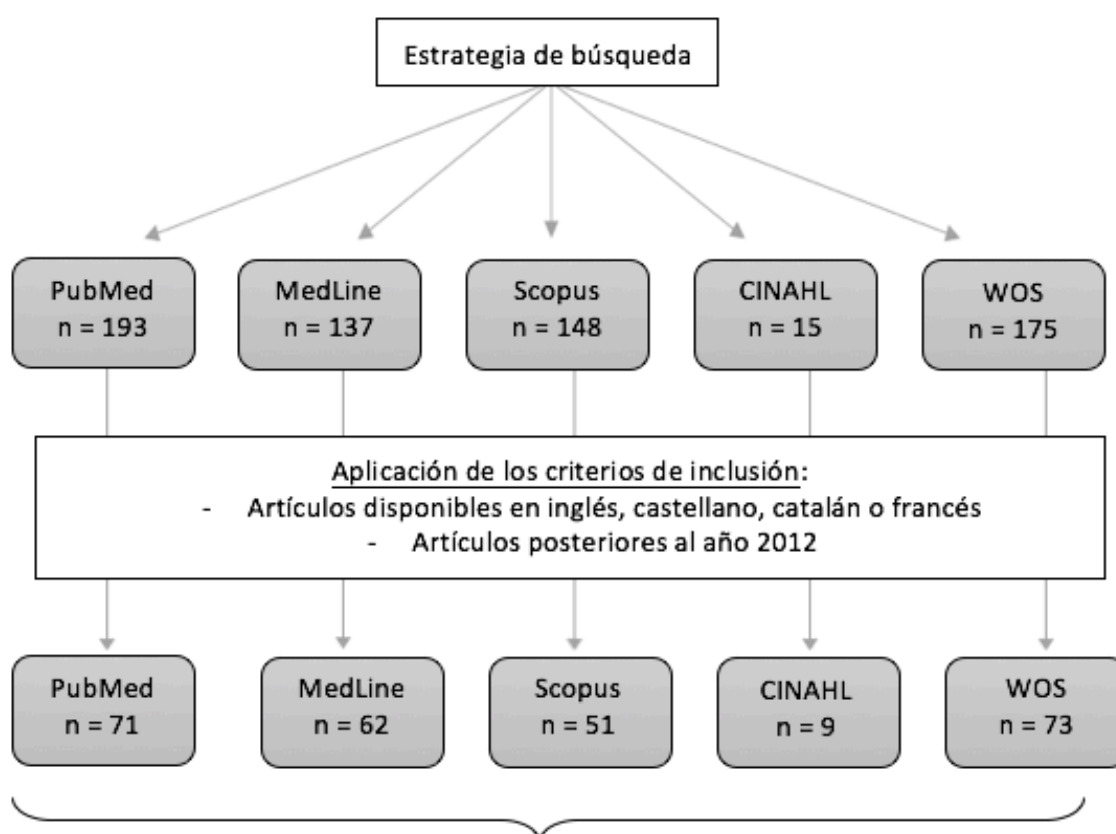
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Artículos relacionados con la pregunta de investigación. - Artículos destinados a la consecución de los objetivos. - Artículos disponibles en inglés, castellano, catalán o francés. - Artículos de tipo estudios de investigación o revisiones literarias. 	<ul style="list-style-type: none"> - Artículos en idiomas distintos al inglés, castellano, catalán o francés. - Artículos anteriores al año 2012 - Artículos duplicados. - Artículos centrados en cualquier aspecto de la reproducción asistida distinto a la respuesta a la estimulación ovárica.

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión utilizados en la selección de artículos

Selección de artículos

Tras determinar la estrategia de búsqueda, ésta se realizó en las bases de datos de PubMed, MedLine, Scopus, Web Of Science (WOS) y CLINAHL. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados, se procedió a la selección de los artículos. En primer lugar se seleccionaron los artículos que potencialmente podían responder a la pregunta de investigación según el título. En segundo lugar, según el resumen/abstract y por último según el texto completo. En la *Tabla 3* podemos observar el proceso de selección de artículos de forma esquematizada.

Paralelamente, se realizó una investigación en <https://www.clinicaltrials.gov/> para analizar los estudios relacionados con el tema de interés que se están llevando a cabo a día de hoy.



Total de artículos obtenidos	266
Total de artículos obtenidos no duplicados (<i>Anexo 2</i>)	129

Artículos potencialmente relevantes según el título (<i>Anexo 3</i>) <ul style="list-style-type: none"> - Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Artículos relacionados con la pregunta de investigación • Artículos destinados a la consecución de los objetivos - Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Artículos centrados en cualquier aspecto de la reproducción asistida distinto a la respuesta a la estimulación ovárica. 	61
Artículos potencialmente relevantes según el resumen (<i>Anexo 4</i>)	38
Artículos potencialmente relevantes según el texto completo (<i>Anexo 5</i>)	22
Artículos incluidos en la revisión (<i>Anexo 6</i>)	17

Tabla 3: Esquema del proceso de selección de artículos

Rigor

Con el fin de garantizar la calidad de esta revisión sistemática, se utilizó la guía CASPe (*Anexo 7*) para que artículos potencialmente relevantes según el texto completo podían ser incluidos en la revisión. Así mismo, los artículos finalmente seleccionados fueron exportados y clasificados por el gestor bibliográfico Zotero, que además permite la eliminación de artículos duplicados. Por último, las referencias bibliográficas se han redactado en estilo Vancouver.

Consideraciones éticas

Puesto que el presente trabajo es una revisión de la literatura, no se ha tenido que requerir la solicitud a ningún comité ético para su realización. Del mismo modo, no ha sido necesaria la elaboración de un consentimiento informado ya que toda la información proviene de artículos previamente publicados que asumimos que han sido examinados por los respectivos comités de ética. Por otro lado, se ha procurado evitar el plagio de los textos analizados, haciendo uso de las referencias correspondientes. Finalmente, se declara no tener ningún conflicto de interés con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio.

RESULTADOS

Los SNP son variaciones más comunes en la secuencia del ADN en la que un único nucleótido es remplazado por otro. Este cambio de base debe estar presente en al menos un 1% de la población para ser considerado un polimorfismo y no una mutación. Aproximadamente en 1 de cada 1000 bases del código genético se produce uno de estos cambios, los cuales pueden, no tener ningún significado o afectar a la respuesta de los individuos, incrementando el riesgo de padecer una enfermedad (8).

Por lo tanto, un SNP en algún gen involucrado en el proceso de estimulación ovárica controlada podría estar relacionado con una alteración de la respuesta ovárica. Hasta la fecha, se han estudiado diferentes genes susceptibles de presentar SNPs capaces de modificar esta respuesta, entre ellos encontramos aquellos que codifican para las proteínas FSHR, LHR, LHCGR, ESR1, AMH, AMHR2, CYP19, BMP15 y GDF9.

El gen FSHR (MIM*136435) ha sido el gen más estudiado y propuesto como el primer candidato para explicar las diferencias en la respuesta ovárica. Se localiza en la posición 2p16.3, se compone de 54 kb y consta de 10 exones. Dando lugar a un receptor transmembrana acoplado a proteína G, los exones 1 a 9 codifican el dominio extracelular mientras que el exón 10 codifica una pequeña parte del dominio extracelular, las partes transmembrana y el dominio intracelular. Dentro de este gen se han identificado más de 1000 polimorfismos, pero solo unos pocos se localizan en los exones. Entre los SNPs más relevantes relacionados con la respuesta ovárica encontramos el p.Asn680Ser (rs6166) y p.Thr307Ala (rs6165) ya que modifican las propiedades del producto génico y en consecuencia se ve afectada la respuesta a la FSH. Ambos se encuentran ubicados en la región codificante del exón 10 y dan como resultado una substitución de aminoácido (9).

El primero (rs6166), se encuentra en el cromosoma 2 en la posición 2039 en la que se produce el cambio de nucleótido de adenina con guanina (c.2039 A>G), lo que lleva a la substitución del aminoácido de asparragina por serina en la posición 680 (p.Asn680Ser) ubicada en el dominio intracelular. Se ha planteado la hipótesis de que el residuo Asn

introduce un sitio de glicosilación, relevante para la expresión del receptor en la superficie celular mientras que, el residuo Ser puede estar involucrado en un sitio de fosforilación que podría participar en la renovación del receptor (1).

Esta mutación benigna parece estar relacionada con la respuesta a la estimulación ovárica ya que mujeres homocigotas Ser/Ser presentan niveles basales de FSH aumentados y bajos niveles de estradiol el día de la administración de hCG. Así mismo, presentan mayor resistencia a gonadotropinas exógenas, menor número de ovocitos total y mayor riesgo de pobre respuesta y cancelación del ciclo. Esto hace que necesiten una dosis inicial de gonadotropinas más elevada a la convencional para obtener una respuesta normal. A su vez, mujeres homocigotas Asn/Asn presentan mayor sensibilidad a la FSH y por lo tanto, un riesgo más elevado de SHO (10).

En el caso del segundo SNP (rs6165), éste se encuentra en el cromosoma 2 en la posición 919 en la que se produce un cambio de una guanina por una adenina (c.919 G>A). Este cambio resulta en una mutación "missense" en el dominio extracelular que cambia de treonina a alanina (p.Thr307Ala). La variación tiene un impacto en el consumo total de FSH y da como resultado un cambio de un aminoácido hidrofóbico polar a uno no polar y la eliminación de potencial sitio de glicosilación. Clínicamente, la mutación homocigota Ala/Ala está relacionado con un mayor número de ovocitos recuperados y una menor duración de la estimulación, así como en un aumento del requerimiento de FSH durante la estimulación debido a la mayor resistencia a la FSH de los portadores Thr/Thr (1).

Más recientemente también se ha identificado otro SNP c.-29 G>A (rs1394205) que puede afectar a la respuesta ovárica. Éste se encuentra en la región promotora del FSHR, en la posición -29. Se caracteriza por la sustitución de guanina por adenina y parece reducir la expresión de FSHR. Es decir, la variante A/A puede asociarse con una respuesta ovárica deficiente ya que presenta una actividad transcripcional reducida por la pérdida de un sitio de unión específico del factor de transcripción y requiere mayor dosis inicial de FSH en durante la estimulación ovárica. Así mismo, se ha visto que los casos que presentan la combinación genética A/G para el polimorfismo c.2039 A>G con G/G para

el polimorfismo c.-29 G>A tienen mejor respuesta con un mayor número de ovocitos recuperados (11).

Por otro lado tenemos el receptor acoplado a proteína G LHR que tiene como ligando las moléculas LH β y hCG. Solo hay un gen de la subunidad β de LH, pero 6 genes de la subunidad β de hCG altamente homólogos. Estos genes se ubican de manera contigua en una región genómica compartida en la posición 19q13.33 y ocupan 45.165 bases. Hasta el momento se han observado diferentes variantes genéticas en el gen LH β (MIM*152780) que pueden alterar la respuesta ovárica, como es el caso de los SNPs c.82T>C, p.Trp8Arg (rs1800447) y c.104A>G, p.Ile15Thr (rs34349826). La variación c.82T>C se caracteriza por presentar una forma menos activa de LH y hiposensibilidad a FSH exógena durante la estimulación ovárica (12). La combinación 8Arg-15Thr es la más común entre pobre respondedoras y la glicoproteína resultante tiene una bioactividad *in vitro* elevada pero una vida media reducida. Es decir, estas mujeres lo presentan una resistencia a la FSH y por lo tanto, necesitan una dosis inicial de FSH más elevada durante el tratamiento.

En cuanto al receptor LHR codificado por el gen LHCGR (MIM*152790) ubicado en el cromosoma 2p16.3, se han descritos unos 300 polimorfismos, siendo los más estudiados insLQ (rs4539842) y c.+28 G>C (rs4073366). La inserción polimórfica insLQ consiste en la presencia de dos aminoácidos, leucina-glutamina (6 pares de bases: CTCCAG) en la posición 18 en el exón 1. Esta inserción podría alterar el plegamiento, el desplazamiento y la inserción de la proteína dando lugar a una mayor actividad del receptor, niveles séricos más altos de estrógenos, y por lo tanto, mayor riesgo de SHO. Así mismo, 142 pares de bases más lejos, encontramos el segundo polimorfismo (rs4073366) que también resulta ser un predictor del riesgo de SHO, pues los portadores C/C presentan mayor riesgo de SHO (13).

Otro SNP común se encuentra en el gen AMH (MIM*600957), localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.3), y hace referencia a la variante c.146G>T, p.Ile49Ser (rs10407022). Este polimorfismo localizado en la región promotora del gene parece afectar a la bioactividad de la hormona derivando en un aumento del número total de

embriones producidos en mujeres con el perfil genético T/T (4). A su vez, como ya se ha comentado, este miembro de la familia del TGF- β ejerce su función a través del receptor AMHRII, el cual también posee diversos SNP que podrían afectar a la respuesta ovárica. El gen en cuestión gen (MIM*600956) se encuentra en el cromosoma 12 (12q13.13) y presenta su SNP más importante, c.-482A>G (rs2002555), en la región no codificante del promotor dando lugar a afectaciones del proceso de transcripción de AMHRII. En consecuencia, mujeres no portadoras de este SNP se benefician de un mayor número de folículos y por consiguiente, son más prevalentes entre las paciente con un mayor riesgo de SHO. A su vez, mujeres con un perfil heterocigoto presentan un mayor número folículos pequeños y totales y un aumento de los niveles basales de FSH (14).

Siguiendo en la misma línea encontramos el polimorfismo CYP19(TTTA)_n (rs60271534). Esta repetición en tándem de tetranucleótidos cortos se localizan en el intrón 4 del cromosoma 15 (15q21.2) del gen CYP19A1 (MIM*107910). En este gen (que codifica para la aromatasa P450 de la familia 19, subfamilia A, polipéptido 1), se han revelado 6 alelos con 7 a 12 repeticiones, considerándose de 7-9 alelos cortos y de 10 a 12 alelos largos. Perfiles genéticos con alelos largos se asocian con niveles séricos más bajo de FSH y con mayor número de folículos grandes. Por lo que hace al alelo con 7 repeticiones, éste presenta niveles séricos de FSH más altos el tercer día del ciclo menstrual y mayor predominancia de folículos pequeños, es decir, menos folículos totales y folículos grandes (3).

De igual manera, otros genes de interés son aquellos que codifican para los receptores de estrógenos (ESR). Específicamente, se encuentran dos tipos de receptores, ER α expresados en células de la teca y ER β expresados en células de la granulosa. Son codificados por los genes ESR1 (MIM*133430) localizado en la posición 6q25.1 y ESR2 (MIM*601663) localizado en la posición 14q23.2-3, respectivamente. Estos genes presentan diversos SNPs, siendo los más estudiados c.-397T>C (rs2234693) y c.-351A>G (rs9340799) para ESR1 y c.1082G>A (rs4986938) y c.1730A>G (rs1256049) para ESR2. Tras su estudio, se puede aclarar que los genotipos T/T para c.-397T>C, G/G para c.-351A>G y G/G para c.1082G>A se asocian con una concentración basal de FSH más alta por lo que requieren mayor dosis inicial de gonadotropinas. En cuanto al genotipo A/A

para c.-351A>G, éste se correlaciona con mejores resultados en la respuesta a la estimulación mientras que el genotipo G/G para c.1730A>G parece ser más recurrente en casos de SHO (15).

Finalmente, otros polimorfismos que también se ven involucrados en la variación de la respuesta ovárica se encuentran en los genes GDF9 y BMP15. El gen GDF9 (MIM*601918) localizado en el cromosoma 5q31.1 presenta varios polimorfismos, entre ellos los más destacables son c.398C>G (localizado en un intrón) que se asocia con una menor cantidad de folículos, una menor recuperación de ovocitos MII y niveles bajos de progesterona y c.447C>T, p.Thr149Thr que, de lo contrario, se relaciona con un mayor número de folículos de entre 12 y 14 mm (16). En cuanto al gen BMP15 (MIM*300247), que se encuentra en el cromosoma Xp11.22, en su promotor encontramos el SNP c.-9C>G (rs3810682) que induce un incremento de la producción folicular derivando en una alta respuesta a la estimulación ovárica y por consiguiente, un mayor riesgo de SHO (17).

DISCUSIÓN

La aparición de tecnologías de reproducción asistida ha resultado una herramienta imprescindible que permite enfrentar el desafío reproductivo de un gran grupo de personas. En este grupo podemos incluir a todas aquellas parejas que sufren infertilidad, una importante enfermedad global que afecta aproximadamente a un 15% de las población en edad fértil. Además, a este grupo se le añaden madres solteras, parejas homosexuales, parejas portadoras de enfermedades genéticas y personas que quieren preservar su fertilidad ya sea por tratamientos oncológicos u otros.

Sin embargo, este área sigue teniendo aspectos a perfeccionar como puede ser la identificación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta ovárica a la estimulación ovárica controlada con total precisión. Para tener un importante valor diagnóstico y pronóstico, estos marcadores han de ser capaces de predecir la respuesta individual a una ECO para que esta etapa crítica en un TRA sea lo más segura posible y a la vez lo más provechosa para cada paciente.

Una medicación deficiente o excesiva en esta etapa puede tener un efecto tanto clínico como emocional que hace imprescindible la búsqueda de marcadores óptimos para personalizar los protocolos de ECO. A nivel clínico, una dosis deficiente provocaría un número de ovocitos recuperados muy bajo o nulo que conllevaría a una repetición del ciclo. Este hecho puede traducirse en una pérdida de tiempo, el cual en algunas ocasiones es vital, y en un esfuerzo económico y desgaste emocional muy altos. Por lo contrario, una dosis de medicación excesiva para la paciente puede derivar en un SHO que se caracteriza por un agrandamiento de los ovarios acompañado de un aumento de la permeabilidad capilar que puede dar lugar a una fuga del fluido del compartimento intravascular al compartimento extravascular. Esta complicación iatrogénica que puede amenazar la vida de la paciente, tiene una incidencia de entre el 3,1 y el 8% entre los TRA (18). Ambas situaciones podrían reducirse si dispusiéramos de marcadores predictores de la respuesta ovárica más eficaces que permitieran el desarrollo de protocolos totalmente efectivos y menos dañinos.

A día de hoy, los marcadores más utilizados son los niveles séricos de FSH, estradiol, inhibina B, AMH o RFA. No obstante, no está del todo claro cual tiene mejor sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica. En algunos casos se acepta como mejor medida la concentración de FSH sérica en la fase folicular temprana juntamente con la medida de estradiol, mientras que en otros casos (7) se prioriza el uso de los niveles séricos de AMH juntamente con el RFA. La medida de AMH tiene la ventaja de presentar una variabilidad intraciclo e interciclo muy pequeña, sin embargo, el RFA presenta variabilidad intra e inter-ciclo y además entre observadores.

Así mismo, según otros estudios (14) los niveles séricos de AMH se correlacionan con el número de folículos antrales, con el tamaño de los folículos primordiales y con la respuesta ovárica a la estimulación de la FSH y además son indicativos de síndromes de ovario poliquístico, amenorreas hipergonadotrófica y tumores de células de la granulosa. No obstante, aparte de disminuir con la edad, los niveles de AMH pueden verse afectados por otros parámetros provocando fluctuaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de utilizar este marcador como predictor.

Por esta razón, y por el simple hecho de que pacientes con un perfil endocrino similar pueden tener respuestas muy diversas, se ha tratado de buscar una solución con base genética. Las variaciones genéticas entre pacientes son probablemente la principal causa de que diferentes sujetos presenten respuestas diferentes a un mismo tratamiento. Así pues, identificar si existe una asociación entre variaciones genéticas y la respuesta ovárica a EOC puede ser un avance hacia protocolos farmacogenéticos individualizados para la estimulación ovárica (9).

Estas variaciones genéticas hacen referencia a los polimorfismos, que se diferencian de las mutaciones puntuales por su frecuencia en la población ya que ésta debe ser superior al 1%, y pueden ocurrir en secuencias de genes codificantes y no codificantes afectando la transcripción (1). En el caso de existir mutaciones que afectaran a la respuesta ovárica, éstas tendrían un efecto fenotípico más marcado que facilitaría su identificación. La falta de ellas impulsa el estudio de polimorfismos, los cuales tienen un efecto mucho menor,

y requieren un estudio con un tamaño muestral mucho mayor (miles de participantes) para ser identificados.

Como es lógico, si existieran polimorfismos capaces de alterar la respuesta ovárica, éstos deberían localizarse en los genes que codifican para factores o receptores implicados en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. No obstante, pese a que múltiples polimorfismos han sido estudiados por diversos equipos de investigación, los resultados siguen sin ser del todo claros.

En el caso del receptor de FSH, los 3 polimorfismos más estudiados en el gen FSHR (MIM*136435), son p.Asn680Ser (rs6166), p.Thr307Ala (rs6165) y c.-29G>A. Para estas variantes existe casi un claro consenso sobre si podría ser un buen marcador predictor, pues diferentes grupos (1,9,10,11) asumen que el SNP p.Asn680Ser (que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con p.Thr307Ala) tiene un efecto en la respuesta a la estimulación. Concretamente, afirman que el genotipo Ser/Ser es un factor de mayor resistencia a la estimulación de FSH, lo que resulta en niveles séricos de FSH más altos, en menor número de ovocitos recuperados, y en consecuencia en la necesidad de una mayor dosis inicial de gonadotropinas. No obstante, Meireles et al. en 2021 (6) niegan que exista ninguna correlación entre estos polimorfismos y una pobre o alta respuesta ovárica. Cabe destacar que en este estudio, la muestra era muy pequeña (solo fueron estudiadas 14 mujeres pobre respondedoras comparadas con 52 normorespondedoras) y los resultados no serían fiables.

Para la detección de pacientes hiperrespondedoras, Nenonen et al. en 2019 (10) sugiere que portadoras de asparagina en la posición p.Asn680Ser presentan una respuesta exagerada a la FSH, aumentando en gran medida el riesgo de sufrir SHO.

Así mismo, Conforti et al. en 2022 (8) realizó un estudio de consenso en el que publicaciones previas fueron debatidas por importantes equipos de investigación. Los resultados de este debate sugieren que sí que existe evidencia suficiente para respaldar que existe una asociación entre SNPs del FSHR y la respuesta a la estimulación ovárica. Más concretamente, se acepta que los perfiles genéticos Ser/Ser para el SNP

p.Asn680Ser, requieren mayores dosis de gonadotropinas durante la estimulación, presentan niveles basales de FSH superiores, producen menos ovocitos y tienen menor riesgo de SHO que los Asn/Asn. Paralelamente, cuando deliberan sobre el SNP p.Thr307Ala, llegan al consenso de que los portadores Thr/Thr requieren una estimulación menos duradera que los heterocigotos o los portadores Ala/Ala, los cuales producen menos ovocitos en respuesta a la estimulación. Finalmente, concuerdan que los portadores del alelo A/A del SNP c.-29G>A necesitan mayores cantidades de gonadotropinas y tienen tendencia a presentar una respuesta pobre.

Durante este mismo debate (8), también se abordan otros polimorfismos importantes relacionados con el gen LH β (MIM*152780). Respecto a las variaciones p.Trp8Arg y p.Ile35Thr, acuerdan que existe un aumento de la probabilidad de presentar hiposensibilidad a FSH exógena en portadores Arg/Arg y Thr/Thr, respectivamente. No obstante, remarcan que se requieren más estudios para obtener resultados más claros. Esta idea se refuerza por Marca et al. (1) que además añaden que estas variantes genéticas se asocian con abortos recurrentes y anomalías menstruales.

En este caso aumenta la controversia ya que Alviggi et al. en 2013 (12) confirman que las portadoras del polimorfismo p.Trp8Arg requieren dosis iniciales de FSH más elevadas durante la estimulación ya que respaldan la idea de esta variante presenta una forma menos bioactiva de la LH, mientras que Meireles et al. en 2021 (6) no dan lugar a la duda y afirman que la correlación entre estos polimorfismos y la respuesta ovárica es nula. No obstante, como ya se ha comentado, Meireles et al. utilizó un número de participantes demasiado reducido.

Algo parecido sucede con los polimorfismos que encontramos en el gen LHCGR (MIM*152790). Hay grupos que apoyan la idea de que existe una posible correlación entre los polimorfismos c.+28 G>C y insLQ y la respuesta ovárica. Conforti et al. (8) y O'Brien et al. (13) sugieren que las portadoras del alelo C/C presentan mayor riesgo de SHO mientras que las portadoras de la insLQ presentan mayor actividad del receptor, niveles séricos más altos de estrógenos en consecuencia, mayor riesgo de SHO. Por el contrario, Marca et al. (1) se limitan a asociar el SNP c.+28 G>C con un aumento de la

probabilidad de desarrollar cáncer de mama y mayores niveles de estrógenos pero no con la reserva ovárica y su respuesta a protocolos de estimulación. En este caso debemos remarcar que el estudio de O'Brien et al. (13) se centraron en 172 mujeres mientras que Marca et al. (1) aumentaron la muestra hasta 421, por lo que serían necesarios estudios de mayor tamaño para resolver las discrepancias.

Por otro lado, uno de los marcadores más utilizados para predecir la respuesta a la estimulación, como ya hemos comentado, es la concentración de AMH. Esto hace que muchos investigadores hayan centrado su atención en tratar de averiguar si polimorfismos en el gen (MIM*600957) que codifica para esta hormona podrían alterar la respuesta y por consiguiente, ser buenos predictores. Este miembro de la familia TGF- β producido por CGs que regula la sensibilidad del ovario a FSH contiene el SNP c.146G>T, p.Ile49Ser que ha sido ampliamente estudiado.

Meireles et al. en 2021 (6) niegan que este polimorfismo se correlacione con una baja respuesta, así como Čuš et al. en 2019 (11) que no encontraron asociación entre el SNP y la respuesta ovárica y Cerra et al. en 2016 (19) que aseguran que el estudio genético de esta variante no ofrecería información útil para asignar un protocolo de estimulación. En este caso la coincidencia es más fuerte, y se refuerza con un tamaño muestral que suma 729 pacientes (n=66, n=60 y n=603, respectivamente). Finalmente, en 2020, Chen et al. (4) llevaron a cabo un extenso metaanálisis en el que se concluye que únicamente el número de ovocitos MII recuperados presenta una diferencia significativa, siendo superior en pacientes c. 146 T/T que en c. 146 G/G. Aun así, no difiere en gran medida de lo estipulado por los anteriores investigadores ya que las diferencias en la duración de la estimulación, la dosis administrada y las tasas de embarazos no son significativas.

En varios de estos estudios, se aprovecha la situación para estudiar también el polimorfismo del gen AMHRII (MIM*600956), c.-482A>G debido a su elevada correlación con AMH. Este receptor transmembrana serina/treonina kinasa expresado en el ovario y en células mesenquimales adyacentes al conducto mülleriano, parece indispensable ya que una mutación es capaz de provocar la pérdida de su funcionalidad lo cual se traduce en la aparición del síndrome persistente del conducto de Müller. Este

es un claro ejemplo de que la relación entre el gen y la enfermedad es fuerte ya que hace referencia a una mutación, que como hemos comentado, se correlaciona con un fenotipo muy marcado.

Aun así, este hecho parece no implicar ninguna correlación entre algún polimorfismo y una alteración en la respuesta ovárica, pues Chen et al. (4), Meireles et al. (6), Čuš et al. (11) y Cerra et al. (19) afirman que no existe asociación entre esta variación genética del receptor y la respuesta a la estimulación. No obstante, esto parece contradictorio con lo sugerido por Lazaros et al. (14) y por Ghaderian et al. (18), quienes afirman que este SNP permite predecir la respuesta ovárica puesto que mujeres c.-482G/G tienen mayor riesgo de SHO.

Otra enzima importante en la foliculogénesis es la aromatasa P450 codificada por el gen CYP19. Esta enzima se compone de dos proteínas, el citocromo NADPH P450 reductasa y el citocromo P450 aromatasa y se responsabiliza de la conversión de andrógenos provenientes de células de la teca en estrógenos en células de la granulosa. Esto hace que una variación genética en este gen sea capaz de modificar la respuesta a la estimulación ovárica puesto que los niveles finales de estrógenos podrían verse afectados.

En 2012, Lazaros et al. (3) estudiaron el polimorfismo CYP19(TTTA)_n del gen CYP19A1 (MIM*107910) y concluyeron que existe una asociación positiva con los niveles séricos de FSH y con el número y tamaño de los folículos tras estimulación. Es decir, numerosas repeticiones del tetranucleótido (TTTA)_n se asocian con niveles séricos más bajo de FSH y con mayor número de folículos grandes. Pese a ser un estudio de 300 pacientes y no disponer de más literatura relacionada con la EOC, otros estudios apoyan que cortas repeticiones en tándem se asocian con una actividad disminuida de la aromatasa que se correlaciona con altos niveles de FSH y elevadas concentraciones de andrógenos que afectan negativamente la producción de AMH, mientras que largas repeticiones se encuentran en pacientes con tumores endometriales debido a una actividad excesiva de la enzima. Por consiguiente, se sugiere que el estudio genético del polimorfismo

CYP19(TTTA)n predeciría aproximadamente las concentraciones de AMH, parámetro utilizado a día de hoy para adjudicar un protocolo de ECO.

Los estrógenos, a su vez, actúan mediante sus receptores de estrógenos. Los genes que codifican para estos receptores ER α y ER β , también pueden considerarse unos buenos candidatos para predecir la respuesta ovárica debido al importante papel que juega el estradiol durante la maduración ovocitaria. Esta hormona participa en la retroalimentación positiva y negativa del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, además de sostener la proliferación de las células de la granulosa aumentando la expresión de FSHR y de regular el crecimiento de células endometriales. Por lo tanto, tendría sentido que un SNP en alguno de estos genes afectara la respuesta a la estimulación ovárica.

De Mattos et al. (15), así como diferentes estudios previamente realizados, confirman una asociación positiva entre la cantidad de medicación utilizada y el SNP c.-397T>C, en la que pacientes T/T requieren mayor dosis de rFSH. Del mismo modo, Čuš et al. (11) estudió este mismo SNP y pese a no obtener resultados concluyentes al respecto, sugieren que existe una diferencia en los niveles de E2 en el día de la hCG, siendo más bajos en pacientes C/C. No obstante, estos resultados no parecen ser respaldados por otros autores posteriormente, y el hecho de ambos estudios presenten un pobre reclutamiento de participantes (n=136 y n=60, respectivamente), hace que pierdan veracidad.

Estos autores (15) también se centran en los SNPs c.351A>G, c.1082G>A y c.1730A>G y afirman que G/G para c.351A>G y G/G para c.1082G>A se asocian con niveles basales de FSH más altos, que A/A para c.351A>G se correlaciona con mejor respuesta a la estimulación y que G/G para c.1730A>G aumenta el riesgo de SHO. Sin embargo, parecen ser los primeros en encontrar diferencias significativas por lo que se necesitan más estudios para establecer un claro resultado debido al pequeño tamaño muestral del estudio (n=136).

Por último, los SNPs c.398C>G y c.447C>T del gen GDF9 (MIM*601918) y c.-9C>G del gen BMP15 (MIM*300247) también han sido estudiados por diferentes grupos. El

estudio del gen GDF-9 se lleva a cabo dado que se ha demostrado previamente la implicación de variantes genéticas de este gen en fallos ováricos precoces, síndrome de ovarios poliquísticos y gemelos dizigóticos. En cuanto al gen BMP15, variaciones genéticas en este factor han sido un poco menos estudiadas que las mencionadas previamente. No obstante, al igual que en el gen GDF9, se asocian con fallo ovárico precoz. Por consiguiente, puesto que varias mutaciones de estas proteínas afectan a la reserva ovárica, no sería de extrañar que existiera algún SNP que también afectara a la respuesta ovárica.

En este caso, tanto Bilibio et al. en 2020 (16) como Meireles et al. en 2021 (6), publican estudios presentando resultados prometedores respecto GDF9. Ambos concuerdan en el hecho de que c.398C>G y c.447C>T del gen GDF9 se encuentran correlacionados con la respuesta ovárica por lo que afirman que su uso como biomarcadores diagnósticos sería de utilidad. Más concretamente, la presencia del SNP c.398G/G se asocia con una baja respuesta y el SNP c.447T/T con una alta respuesta. Así mismo, Bilibio et al. (15) también sugiere que el polimorfismo c.546G>A participa en la afectación de la respuesta ovárica disminuyendo los niveles de progesterona pero esto no es corroborado por otros estudios. Cerra et al. en 2014 (17) llevan a cabo el estudio genético del SNP c.-9C>G, en el que no logran describir una correlación significativa entre esta variante y la respuesta a la estimulación ovárica. Aun así, una vez más los tamaños muestrales de estos estudios son prácticamente insignificantes, por lo que se requieren estudios de mayor tamaño para establecer conclusiones.

Paralelamente a lo discutido hasta el momento, es importante evaluar si existe una relación entre los predictores de respuesta ovárica utilizados actualmente como los niveles séricos de FSH, estradiol, inhibina B, AMH o el RFA y los diversos polimorfismos que hemos estudiado hasta el momento. Esto es fundamental ya que vendría a decir si el uso de estos SNP como predictores remplazaría los biomarcadores actuales o si de lo contrario, la variantes genéticas no serían suficientes por sí solas para predecir la respuesta.

En cuanto al gen FSHR (rs6165 y rs6166), según Huang et al. (9) con un tamaño muestral aceptable (n=1250) y Čuš et al. (11), éste parece estar asociado con los niveles de FSH, AMH, E2 y con la dosis de rFSH empleada por lo que su estudio previo ofrecería una valiosa información sobre la probable respuesta a la estimulación ovárica. No obstante, estos datos no son compatibles con los publicados por Marca et al. (1), quienes niegan esta asociación pero con un número de participantes en el estudio mucho menor.

Sin embargo, el resto de polimorfismos estudiados parecen no correlacionar los genotipos con los predictores actuales. Alviggi et al. (12) no encontraron relación con SNP del gen LHβ, y O'Brien et al. (13) tampoco la encontraron con el gen LHCRG. Así mismo, en 2016 Lazaros et al. (3) y Cerra et al. (19) negaron una asociación con los genes AMH y AMHR2 y Cerra et al. (17) la negaron con BMP15.

Para finalizar esta discusión, podemos reafirmar que los resultados en este ámbito no son claros y falta investigación al respecto. Además, los artículos publicados hasta el momento presentan un tamaño muestral claramente insuficiente, si más no, el estudio de variante polimórficas requiere el estudio de miles de personas.

Para conocer el estado actual de las investigaciones en esta área específica de la farmacogenética aplicada a la estimulación ovárica personalizada hemos revisado los estudios que se encuentran en fase activa de reclutamiento o redacción de resultados, en <https://www.clinicaltrials.gov>. Por el número de estudios en marcha podemos ver que tras la publicación de los artículos que hemos revisado en este trabajo, no se ha generado un interés general en este tema. Esto se puede deber probablemente a que tras estos trabajos iniciales, los estudios para confirmar estos hallazgos requieren de un número de casos muy elevado (cientos o miles de pacientes) debido al bajo impacto que cada polimorfismo puede llegar a tener. En 2019, el Instituto Universitario Dexeus finalizó el estudio *“Variación genética en los genes de gonadotropinas y receptores de gonadotropinas y respuesta subóptima”* publicando sus resultados (20) en 2021. No obstante, una vez más, el estudio se realizó únicamente sobre 364 mujeres.

En 2019 también debería haber finalizado el estudio prospectivo de cohortes *“Impacto de los polimorfismos del receptor de gonadotropina en la relación entre la AMH sérica y la respuesta ovárica”* por IVI Valencia, del cual no se han publicado resultados. Así más, en 2017 el estudio observacional no randomizado *“Algoritmo Farmacogenético para Estimulación Ovárica Controlada Individualizada (iCOS) en Ciclos de Tecnología de Reproducción Asistida”* se aprobó en la Clínica Origen con un esperado tamaño muestral de 1350 participantes. En 2019 se presentó, por Angelini Farmaceutica, el estudio observacional *“Estudio del polimorfismo N680S del gen FSHR y su relación con el tipo de gonadotropina utilizada en la estimulación ovárica controlada”* en el que la inscripción estimada es de solo 300 participantes. No obstante, ambos siguen en la etapa de reclutamiento.

Además, la esperanza en encontrar respuesta en la farmacogenética como prueba diagnóstica se ve relativizada ya que se sigue invirtiendo en mejorar los marcadores actuales. Esto se ve reflejado en el estudio *“Precisión de los marcadores ultrasónicos frente a los marcadores bioquímicos en la predicción de la respuesta ovárica en mujeres obesas sometidas a tratamiento de FIV/ICSI”* presentado en 2018 por la Universidad del Cairo, y el reciente estudio *“Hormona antimülleriana (AMH) medida con un ensayo totalmente automatizado frente a AFC en la predicción de la recurrencia ovárica”* iniciado en 2019 por la Clínica de Cirugía de Día Andros.

CONCLUSIONES

Tras el estudio realizado, podemos concluir que los genes FSHR, LHB, LHCRG, AMH, AMHR2, CYP19, ESR, GDF9 y BMP15 contienen distintos polimorfismos relacionados con la respuesta a la estimulación ovárica. Concretamente, los polimorfismos de los genes FSHR, LHB y AMH son los más susceptibles a presentar una clara asociación con la respuesta ovárica. No obstante, actualmente, parece que el estudio genético de estos polimorfismos como prueba diagnóstica no resultaría del todo beneficioso para predecir la respuesta y adecuar el protocolo de estimulación. Se necesitan más estudios con tamaños muestrales mucho mayores para poder sacar conclusiones significativas.

Además, estos polimorfismos no presentan una evidente relación con los indicadores hormonales y ecográficos utilizados a día de hoy. Los cuales siguen siendo la forma más sensible y específica de la que disponemos para predecir la respuesta ovárica.

Aun así, la unificación de diversos estudios nos lleva a pensar que una paciente baja respondedora se caracteriza por presentar un perfil genético p.680Ser/Ser (rs6166), p.307Ala/Ala (rs6165) y c.-29A/A (rs1394205) para el gen FSHR, c.398G/G para el gen GDF9, c.-397T/T (rs2234693), c.-351G/G (rs9340799), c.1082G/G (rs4986938) para el gen ESR, la combinación 8Arg-15Thr para los SNP p.Trp8Arg (rs1800447) y p.Ile15Thr (rs3439826) del gen LHB y la presencia de 7 repeticiones en tándem del tetranucleótido (TTTA)_n en el gen CYP19 (rs60271534). Del mismo modo que pacientes con riesgo de SHO parecen caracterizarse por disponer del genotipo p.680Asn/Asn (rs6166) para el gen FSHR, c.+28C/C (rs4073366) para el gen LHCRG, c.-482G/G (rs2002555) para el gen AMHR2, c.1730G/G (rs1256049) para el gen ESR, c.-9G/G (rs3810682) para el gen BMP15 y de la insLQ (rs4539842) en el gen LHCRG.

Esto nos lleva a pensar que un posible futuro estudio sería comprobar si el estudio de la suma de estos genes serían capaces de predecir la respuesta de manera óptima, así como de correlacionarse con los marcadores actuales por tal de ser capaces de reemplazarlos y personalizar los protocolos en base al estudio genético de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, Simoni M. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2013 Mar 15;99(4):970-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.086.
2. Gershon E, Dekel N. Newly Identified Regulators of Ovarian Folliculogenesis and Ovulation. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 26;21(12):4565. doi: 10.3390/ijms21124565.
3. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, Kosmas IP, Sofikitis NV, Stefos TI, Zikopoulos KA, Georgiou IA. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Feb;29(2):203-9. doi: 10.1007/s10815-011-9673-y.
4. Chen D, Zhu X, Wu J. Can polymorphisms of AMH/AMHR2 affect ovarian stimulation outcomes? A systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2020 Sep 4;13(1):103. doi: 10.1186/s13048-020-00699-4.
5. Knight PG, Satchell L, Glister C. Intra-ovarian roles of activins and inhibins. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Aug 15;359(1-2):53-65. doi: 10.1016/j.mce.2011.04.024. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21664422.
6. Meireles AJC, Bilibio JP, Lorenzoni PL, Conto E, Nascimento FCD, Cunha-Filho JSD. Association of FSHR, LH, LHR, BMP15, GDF9, AMH, and AMHR polymorphisms with poor ovarian response in patients undergoing in vitro fertilization. *JBRA Assist Reprod*. 2021 Jul 21;25(3):439-446. doi: 10.5935/1518-0557.20210004.
7. Grisendi V, Mastellari E and La Marca A (2019) Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front. Endocrinol*. 10:281. doi: 10.3389/fendo.2019.00281
8. 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.
9. Huang X, Li L, Hong L, Zhou W, Shi H, Zhang H, Zhang Z, Sun X, Du J. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Apr;82(4):577-83. doi: 10.1111/cen.12573.
10. Nenonen H, Lindgren I, Prah A, Trzybulska D, Kharraziha I, Hultén M, Giwercman Y, Henic E. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation. *Pharmacogenet Genomics*. 2019 Jul;29(5):114-120. doi: 10.1097/FPC.0000000000000374.
11. Čuš M, Vlaisavljević V, Repnik K, Potočnik U, Kovačič B. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet*. 2019 Jan;36(1):47-55. doi: 10.1007/s10815-018-1357-4.

12. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, Clarizia R, Strina I, Mollo A, De Placido G, Humaidan P. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Jun 1;11:51. doi: 10.1186/1477-7827-11-51.
13. O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ, Frankfurter D, Gindoff P. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Jul 25;11:71. doi: 10.1186/1477-7827-11-71.
14. Lazaros L, Fotaki A, Pamporaki C, Hatzi E, Kitsou C, Zikopoulos A, Virgiliou C, Kosmas I, Bouba I, Stefos T, Theodoridis G, Georgiou I. The ovarian response to standard gonadotropin stimulation is influenced by AMHRII genotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Aug;32(8):641-645. doi: 10.3109/09513590.2016.1149810.
15. De Mattos CS, Trevisan CM, Peluso C, Adami F, Cordts EB, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. ESR1 and ESR2 gene polymorphisms are associated with human reproduction outcomes in Brazilian women. *J Ovarian Res*. 2014 Dec 20;7:114. doi: 10.1186/s13048-014-0114-2.
16. Bilibio JP, Meireles AJC, Conto E, Lorenzoni PL, Nascimento FCD, Cunha-Filho JSD. GDF9 polymorphisms: influence on ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *JBRA Assist Reprod*. 2020 Oct 6;24(4):447-453. doi: 10.5935/1518-0557.20200027.
17. Cerra C, Oliver J, Roberts SA, Horne G, Newman WG, Mohiyiddeen L. A single nucleotide polymorphism of bone morphogenic protein-15 is not associated with ovarian reserve or response to ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2014 Dec;29(12):2832-7. doi: 10.1093/humrep/deu264.
18. Ghaderian S., Akbarzadeh R., Mohajerani F., Khodaii Z., Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Reprod Dev*. 2019 Aug;86(8):964-971. doi: 10.1002/mrd.23171.
19. Cerra C, Newman WG, Tohlob D, Byers H, Horne G, Roberts SA, Mohiyiddeen L. AMH type II receptor and AMH gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve, response, or outcomes in ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Aug;33(8):1085-91. doi: 10.1007/s10815-016-0711-7.
20. Polyzos NP, Neves AR, Drakopoulos P, Spits C, Alvaro Mercadal B, Garcia S, Ma PQM, Le LH, Ho MT, Mertens J, Stoop D, Tournaye H, Vuong NL. The effect of polymorphisms in FSHR and FSHB genes on ovarian response: a prospective multicenter multinational study in Europe and Asia. *Hum Reprod*. 2021 May 17;36(6):1711-1721. doi: 10.1093/humrep/deab068. PMID: 33889959.

ANEXOS

Anexo 1: Genes relacionados con la respuesta ovárica

	gen	MIM
1	FSHR	*136435
2	LH β	*152780
3	LHCGR	*152790
4	AMH	*600957
5	AMHRII	*600956
6	CYP19A1	*107910
7	ESR1	*133430
8	ESR2	*601663
9	GDF9	*601918
10	BMP15	*300247

Tabla: Genes relacionados con la respuesta ovárica (información obtenida de OMIM®, "Online Mendelian Inheritance in Man")

Anexo 2: Artículos no duplicados

1. Mohiyiddeen L, Newman WG, Cerra C, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, et al. A common Asn680Ser polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is not associated with ovarian response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1 de enero de 2013;99(1):149-149-55.
2. Bentov Y, Kenigsberg S, Casper RF. A novel luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor mutation associated with amenorrhea, low oocyte yield, and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 1 de mayo de 2012;97(5):1165-1165-8.
3. Cerra C, Oliver J, Roberts SA, Horne G, Newman WG, Mohiyiddeen L. A single nucleotide polymorphism of bone morphogenic protein-15 is not associated with ovarian reserve or response to ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1 de diciembre de 2014;29(12):2832-2832-7.
4. Trevisan CM, Peluso C, Cordts EB, de Oliveira R, Christofolini DM, Barbosa CP, et al. Ala307Thr and Asn680Ser polymorphisms of FSHR gene in human reproduction outcomes. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(5):1527-35.
5. Deveci SD. Alterations in follicular fluid BMP-15 RNA expression in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Turk J Med Sci*. 2020;50(5):1247-53.
6. 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.
7. Mercadal BA, Imbert R, Demeestere I, Gervy C, De Leener A, Englert Y, et al. AMH mutations with reduced in vitro bioactivity are related to premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. mayo de 2015;30(5):1196-202.
 8. 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.
 9. Jurczak A, Szkup M, Samochowiec A, Grzywacz A, Samochowiec J, Karakiewicz B, et al. An analysis of the influence of selected genetic and hormonal factors on the occurrence of depressive symptoms in late-reproductive-age women. *Int J Environ Res Public Health*. 27 de marzo de 2015;12(4):3547-63.
 10. Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res*. 30 de octubre de 2021;14(1):144.
 11. Yoshida Y, Yamashita Y, Saito N, Ono Y, Yamamoto H, Nakamura Y, et al. Analyzing the possible involvement of anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone receptor II single nucleotide polymorphism in infertility. *J Assist Reprod Genet*. febrero de 2014;31(2):163-8.
 12. Wu C-H, Yang S-F, Tsao H-M, Chang Y-J, Lee T-H, Lee M-S. Anti-Müllerian Hormone Gene Polymorphism is Associated with Clinical Pregnancy of Fresh IVF Cycles. *Int J Environ Res Public Health*. 8 de marzo de 2019;16(5):E841.
 13. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. febrero de 2012;29(2):203-9.
 14. Binder H, Strick R, Zaherdoust O, Dittrich R, Hamori M, Beckmann MW, et al. Assessment of FSHR variants and antimüllerian hormone in infertility patients with a reduced ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertility and sterility*. 1 de mayo de 2012;97(5):1169-1169-75.e1.
 15. Weng S-L, Tzeng S-L, Lee C-I, Liu C-H, Huang C-C, Yang S-F, 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.
 16. O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ, et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 25 de julio de 2013;11:71.
 17. Renzi A, Petersen CG, Mauri AL, Vagnini LD, Oliveira-Pelegrin GR, Canas MT, et al. Association between the TP73 (rs4648551) and FSHR (rs6165) polymorphisms as a genetic marker for the evaluation of the ovarian response to r-FSH. *Fertility & Sterility*. 2 de septiembre de 2015;104:e52.
 18. Tohlob D, Hashem EA, Ghareeb N, Ghanem M, Elfarahaty R, Byers H, et al. Association of a promoter polymorphism in FSHR with ovarian reserve and response to ovarian stimulation in women undergoing assisted reproductive treatment. *Reprod Biomed Online*. septiembre de 2016;33(3):391-7.
 19. Yan Y, Gong Z, Zhang L, Li Y, Li X, Zhu L, et al. Association of follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms with ovarian response in Chinese women: a prospective clinical study. *PLoS One*. 2013;8(10):e78138.

20. Liaqat I, Arifa NA, Asif S, Lone KP. Association of FSHR gene polymorphisms with endometriosis in women visiting tertiary-care hospitals of Lahore, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* abril de 2021;71(4):1118-22.
21. 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.
22. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Qurratulain H. Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* marzo de 2015;19(3):128-32.
23. Zalewski G, Wołczyński S, Chyczewski L. Association of rs6166 polymorphism with FSH receptor transcript variants and steroid production in human granulosa cell cultures. *Systems biology in reproductive medicine.* 1 de agosto de 2013;59(4):191-191-8.
24. Sindiani AM, Batiha O, Al-Zoubi E, Khadrawi S, Alsoukhni G, Alkofahi A, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in the ESR2 and FSHR genes with poor ovarian response in infertile Jordanian women. *Clin Exp Reprod Med.* marzo de 2021;48(1):69-79.
25. Ha L, Shi Y, Zhao J, Li T, Chen Z-J. Association Study between Polycystic Ovarian Syndrome and the Susceptibility Genes Polymorphisms in Hui Chinese Women. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126505.
26. Mir R, Tayeb FJ, Barnawi J, Jalal MM, Saeedi NH, Hamadi A, et al. Biochemical Characterization and Molecular Determination of Estrogen Receptor- α (ESR1 PvuII-rs2234693 T>C) and MiRNA-146a (rs2910164 C>G) Polymorphic Gene Variations and Their Association with the Risk of Polycystic Ovary Syndrome. *International journal of environmental research and public health* [Internet]. 6 de marzo de 2022 [citado 23 de marzo de 2022];19(5). Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=35270805&site=eds-live>
27. Janeth Fonseca D, Ortega-Recalde O, Esteban-Perez C, Moreno-Ortiz H, Catherine Patino L, Maria Bermudez O, et al. BMP15 c.-9C > G promoter sequence variant may contribute to the cause of non-syndromic premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online.* noviembre de 2014;29(5):627-33.
28. Estienne A, Lahoz B, Jarrier P, Bodin L, Folch J, Alabart J-L, et al. BMP15 regulates the inhibin/activin system independently of ovulation rate control in sheep. *Reproduction.* abril de 2017;153(4):395-404.
29. 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.
30. 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. *Human reproduction update.* 1 de septiembre de 2018;24(5):599-599-614.
31. Lindgren I, Bååth M, Uvebrant K, Dejmek A, Kjaer L, Henic E, et al. Combined assessment of polymorphisms in the LHCGR and FSHR genes predict chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England).* 1 de marzo de 2016;31(3):672-672-83.
32. Rai S, Ashish null, Kumari P, Singh A, Singh R. Correlation of follicle-stimulating hormone receptor gene Asn 680 Ser (rs6166) polymorphism with female infertility. *J Family Med Prim Care.* octubre de 2019;8(10):3356-61.
33. Robin C, Hennart B, Broly F, Gruchala P, Robin G, Catteau-Jonard S. Could Cytochrome P450 2D6, 3A4 and 3A5 Polymorphisms Explain the Variability in Clinical Response to Clomiphene Citrate of

- Anovulatory PCOS Women? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:718917.
34. Hartanti MD, Rosario R, Hummitzsch K, Bastian NA, Hatzirodos N, Bonner WM, et al. Could perturbed fetal development of the ovary contribute to the development of polycystic ovary syndrome in later life? *PLoS One*. 2020;15(2):e0229351.
 35. Čuš M, Vlaisavljević V, Repnik K, Potočnik U, Kovačič B. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet*. enero de 2019;36(1):47-55.
 36. Lazaros L, Xita N, Hatzi E, Takenaka A, Kaponis A, Makrydimas G, et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1 de mayo de 2013;29(5):478-478-82.
 37. Friedenthal J, Gounko D, Lee JA, Cacchione TA, Copperman AB. Do Infertile Patients Who Test Positive for Growth Differentiation Factor 9 (gdf9) Polymorphism C447t Exhibit an Altered Response to Controlled Ovarian Hyper-Stimulation (coh)? *Fertil Steril*. septiembre de 2019;112(3):E223-E223.
 38. 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.
 39. Lledo B, Guerrero J, Turienzo A, Ortiz JA, Morales R, Ten J, et al. Effect of follicle-stimulating hormone receptor N680S polymorphism on the efficacy of follicle-stimulating hormone stimulation on donor ovarian response. *Pharmacogenetics and genomics*. mayo de 2013;23(5):262-8.
 40. 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.
 41. Serdyska-Szuster M, Jedrzejczak P, Ozegowska KE, Holysz H, Pawelczyk L, Jagodzinski PP. Effect of growth differentiation factor-9 C447T and G546A polymorphisms on the outcomes of in vitro fertilization. *Mol Med Rep*. mayo de 2016;13(5):4437-42.
 42. Ramaraju GA, Cheemakurthi R, Kalagara M, Prathigudupu K, Balabomma KL, Mahapatro P, et al. Effect of LHCGR Gene Polymorphism (rs2293275) on LH Supplementation Protocol Outcomes in Second IVF Cycles: A Retrospective Study. *Front Endocrinol*. 11 de mayo de 2021;12:628169.
 43. Borgbo T, Jeppesen JV, Lindgren I, Giwercman YL, Hansen LL, Andersen CY. Effect of the FSH receptor single nucleotide polymorphisms (FSHR 307/680) on the follicular fluid hormone profile and the granulosa cell gene expression in human small antral follicles. *Mol Hum Reprod*. marzo de 2015;21(3):255-61.
 44. Gulhan C, Ozdemir AZ, Onal M, Tural S, Guven D, Kocak I. Effects of FSHR Gene Variants on Ovarian Response. *Int J Hum Genet*. marzo de 2020;20(1):25-31.
 45. Huang W, Cao Y, Shi L. Effects of FSHR polymorphisms on premature ovarian insufficiency in human beings: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 19 de octubre de 2019;17(1):80.
 46. De Conto E, Matte U, Bilibio JP, Genro VK, Souza CA, Leo DP, et al. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *J Assist Reprod Genet*. diciembre de 2017;34(12):1667-72.
 47. de Mattos CS, Trevisan CM, Peluso C, Adami F, Cordts EB, Christofolini DM, et al. ESR1 and ESR2

- gene polymorphisms are associated with human reproduction outcomes in Brazilian women. *Journal of ovarian research*. 20 de diciembre de 2014;7:114-114.
48. 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. *Journal of ovarian research*. 20 de diciembre de 2014;7:285-285.
 49. Juárez-Rendón KJ, García-Ortiz JE. Evaluation of four genes associated with primary ovarian insufficiency in a cohort of Mexican women. *J Assist Reprod Genet*. agosto de 2018;35(8):1483-8.
 50. Yurina A, Skovorodin E, Dolmatova I. Evaluation of reproductive traits and ovarian and uterine morphology of sows with different genotypes for the estrogen receptor, prolactin receptor, and follicle-stimulating hormone subunit beta genes. *Can J Vet Res*. julio de 2021;85(3):186-92.
 51. Zhao MX, Zhou GY, Zhu JY, Gong B, Hou JX, Zhou T, et al. Fluoride Exposure, Follicle Stimulating Hormone Receptor Gene Polymorphism and Hypothalamus-pituitary-ovarian Axis Hormones in Chinese Women. *Biomed Environ Sci*. septiembre de 2015;28(9):696-700.
 52. Laven JSE. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:23.
 53. Karakaya C, Guzeloglu-Kayisli O, Hobbs RJ, Gerasimova T, Uyar A, Erdem M, et al. Follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) alternative skipping of exon 2 or 3 affects ovarian response to FSH. *Mol Hum Reprod*. julio de 2014;20(7):630-43.
 54. Mohiyiddeen L, Newman WG, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, Nardo LG. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve markers. *Fertility and sterility*. 1 de marzo de 2012;97(3):677-677-81.
 55. Tănase A-E, 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.
 56. 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. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 19 de octubre de 2018;16(1):100-100.
 57. Genro VK, Matte U, De Conto E, Cunha-Filho JS, Fanchin R. Frequent polymorphisms of FSH receptor do not influence antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration as assessed by the Follicular Output RaTe (FORT). *J Assist Reprod Genet*. julio de 2012;29(7):657-63.
 58. Kim JJ, Choi YM, Hong MA, Chae SJ, Hwang K, Yoon SH, et al. FSH receptor gene p. Thr307Ala and p. Asn680Ser polymorphisms are associated with the risk of polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. agosto de 2017;34(8):1087-93.
 59. Mohiyiddeen L, Newman WG, Cerra C, Horne G, Mulugeta B, Byers H, et al. FSH receptor genotype does not predict metaphase-II oocyte output or fertilization rates in ICSI patients. *Reprod Biomed Online*. septiembre de 2013;27(3):305-9.
 60. Wang H-S, Wu H-M, Cheng B-H, Yen C-F, Chang P-Y, Chao A, et al. Functional Analyses of Endometriosis-Related Polymorphisms in the Estrogen Synthesis and Metabolism-Related Genes. *PLoS One*. 6 de noviembre de 2012;7(11):e47374.
 61. Bilibio JP, Meireles AJC, Conto ED, Lorenzoni PL, Nascimento FC do, Cunha-Filho JS da. GDF9

- polymorphisms: influence on ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *JBRA Assist Reprod.* 6 de octubre de 2020;24(4):447-53.
62. 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. *Cellular Physiology & Biochemistry (Karger AG).* 22 de noviembre de 2017;43(6):2391.
 63. 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. *J Phys: Conf Ser.* agosto de 2018;1073:032068.
 64. Wiweko B, Damayanti I, Suryandari D, Natadisastra M, Pratama G, Sumapraja K, et al. Genetic and clinical predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *J Phys: Conf Ser.* agosto de 2017;884:012086.
 65. Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* agosto de 2014;31(8):935-46.
 66. Grigoletto L, Almeida Santana MH, Bressan FF, Eler JP, Gouveia Nogueira MF, Kadarmideen HN, et al. Genetic Parameters and Genome-Wide Association Studies for Anti-Mullerian Hormone Levels and Antral Follicle Populations Measured After Estrus Synchronization in Nellore Cattle. *Animals.* julio de 2020;10(7):1185.
 67. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F, et al. Genetic Polymorphisms Influence the Ovarian Response to rFSH Stimulation in Patients Undergoing In Vitro Fertilization Programs with ICSI. *PLoS One.* 11 de junio de 2012;7(6):e38700.
 68. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic Regulation of Physiological Reproductive Lifespan and Female Fertility. *Int J Mol Sci.* 4 de marzo de 2021;22(5):2556.
 69. Laisk-Podar T, Kaart T, Peters M, Salumets A. Genetic variants associated with female reproductive ageing - potential markers for assessing ovarian function and ovarian stimulation outcome. *Reprod Biomed Online.* agosto de 2015;31(2):199-209.
 70. Henriksen LS, Hagen CP, Assens M, Busch AS, Skakkaebk NE, Almstrup K, et al. Genetic Variations in FSH Action Affect Sex Hormone Levels and Breast Tissue Size in Infant Girls: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2016;101(8):3191-8.
 71. Simoni M, Casarini L. Genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view. *Eur J Endocrinol.* marzo de 2014;170(3):R91-107.
 72. Nawaz MY, Jimenez-Krassel F, Steibel JP, Lu Y, Baktula A, Vukasinovic N, et al. Genomic heritability and genome-wide association analysis of anti-Müllerian hormone in Holstein dairy heifers. *J Dairy Sci.* septiembre de 2018;101(9):8063-75.
 73. Borgbo T, Sommer Kristensen L, Lindgren I, Yding Andersen C, Hansen LL. Genotyping common FSHR polymorphisms based on competitive amplification of differentially melting amplicons (CADMA). *J Assist Reprod Genet.* noviembre de 2014;31(11):1427-36.
 74. Lindgren I, Nenonen H, Henic E, Bungum L, Prah A, Bungum M, et al. Gonadotropin receptor variants are linked to cumulative live birth rate after in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* enero de 2019;36(1):29-38.
 75. Zhang W, Zhang L, Liu Y, Li J, Xu X, Niu W, et al. Higher chromosomal aberration frequency in products of conception from women older than 32 years old with diminished ovarian reserve undergoing IVF/ICSI. *Aging (Albany NY).* 26 de marzo de 2021;13(7):10128-40.

76. Wan Q, Wang Y, Wang H. Identification and Analysis of Regulatory Elements in Porcine Bone Morphogenetic Protein 15 Gene Promoter. *Int J Mol Sci.* octubre de 2015;16(10):25759-72.
77. Cory AT, Price CA, Lefebvre R, Palin MF. Identification of single nucleotide polymorphisms in the bovine follicle-stimulating hormone receptor and effects of genotypes on superovulatory response traits. *Animal genetics.* 1 de abril de 2013;44(2):197-197-201.
78. Johansson H, Gray KP, Pagani O, Regan MM, Viale G, Aristarco V, et al. Impact of CYP19A1 and ESR1 variants on early-onset side effects during combined endocrine therapy in the TEXT trial. *Breast cancer research : BCR.* 8 de noviembre de 2016;18(1):110-110.
79. Ilgaz NS, Aydos OSE, Karadag A, Taspinar M, Eryilmaz OG, Sunguroglu A. Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. *J Assist Reprod Genet.* noviembre de 2015;32(11):1659-68.
80. Spitzer D, Corn C, Stadler J, Wirleitner B, Schuff M, Vanderzwalmen P, et al. Implications of Blood Type for Ovarian Reserve and Infertility - Impact on Oocyte Yield in IVF Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* octubre de 2014;74(10):928-32.
81. Georgopoulos NA, Karagiannidou E, Koika V, Roupas ND, Armeni A, Marioli D, et al. Increased frequency of the anti-mullerian-inhibiting hormone receptor 2 (AMHR2) 482 A>G polymorphism in women with polycystic ovary syndrome: relationship to luteinizing hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 2013;98(11):E1866-1870.
82. Abutorabi ES, Rashidi BH, 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.
83. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Salehpour S. Involvement of single nucleotide polymorphisms in ovarian poor response. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 1 de septiembre de 2021;38(9):2405-2405-13.
84. Schmitz CR, Bastos de Souza CA, Genro VK, Matte U, de Conto E, Cunha-Filho JS. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* junio de 2015;32(6):991-7.
85. Ramadhan RS. Molecular analysis of FSH receptor gene in Iraqi women with PCOS syndrome. *Middle East Fertil Soc J.* diciembre de 2018;23(4):404-8.
86. Mahale S. Multifaceted approaches to delineate the structural and functional determinants of FSH receptor. *Proceedings of the Indian National Science Academy [Internet].* 5 de marzo de 2015 [citado 23 de marzo de 2022];81(3). Disponible en: http://insa.nic.in/writereaddata/UpLoadedFiles/PINSA/Vol81_2015_3_Art11.pdf
87. Desai SS, Roy BS, Mahale SD. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: functional implications in human reproduction. *Reproduction.* diciembre de 2013;146(6):R235-48.
88. Yumiceba V, Lopez-Cortes A, Perez-Villa A, Yumiseba I, Guerrero S, Garcia-Cardenas JM, et al. Oncology and Pharmacogenomics Insights in Polycystic Ovary Syndrome: An Integrative Analysis. *Front Endocrinol.* 26 de octubre de 2020;11:585130.
89. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Hamdine O, Torrance HL, Eijkemans MJC, Lentjes EGWM, et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: what does serum FSH say? *Hum Reprod.* agosto de 2017;32(8):1701-9.
90. Laan M, Grigorova M, Huhtaniemi IT. Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* junio de 2012;19(3):220-7.

91. 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.
92. Tafazoli A, Wotczyński S, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Esmaeili SA, Miltyk W. Pharmacogenomic Biomarkers of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Malfunction in Females with Impaired Ovarian Response-A Genetic Survey. *Journal of clinical medicine [Internet]*. 6 de enero de 2021 [citado 23 de marzo de 2022];10(2). Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33561079&site=eds-live>
93. Zamaniara T, Taheripanah R, Ghaderian SMH, Zamaniara E, Aghabozorgi SSA. Polymorphism FSHR (-29G/A) as a genetic agent together with ESRI (XbaIG/A) in women with poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Human antibodies*. 1 de enero de 2017;26(3):143-143-7.
94. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, et al. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 15 de marzo de 2013;99(4):970-970-8.e1.
95. Burnik Papler T, Stimpfel M, Kovacic 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.
96. Wang L, Li H, Ai J, Zhang H, Zhao Y. Possible involvement of single nucleotide polymorphisms in anti-Müllerian hormone signaling pathway in the pathogenesis of early OHSS in Han Chinese women. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(8):9552-9.
97. Serdyńska-Szuster M, Ozegowska K, Hołysz M, Jagodziński P, Pawelczyk L. [Prediction of poor response to controlled ovarian hyperstimulation based on GDF-9 polymorphism -- case report]. *Ginekol Pol*. 2016;87(1):71-5.
98. Hirayama H, Kageyama S, Naito A, Fukuda S, Fujii T, Minamihashi A. Prediction of Superovulatory Response in Japanese Black Cattle Using Ultrasound, Plasma Anti-Mullerian Hormone Concentrations and Polymorphism in the Ionotropic Glutamate Receptor AMPA1/GRIA1. *J Reprod Dev*. junio de 2012;58(3):380-3.
99. Utomo B, Putranto ED, Fadholly A. Profile of follicle-stimulating hormone and polymorphism of follicle-stimulating hormone receptor in Madrasin cattle with ovarian hypofunction. *Vet World*. mayo de 2020;13(5):879-83.
100. Hagen CP, Sørensen K, Aksglaede L, Mouritsen A, Mieritz MG, Tinggaard J, et al. Pubertal onset in girls is strongly influenced by genetic variation affecting FSH action. *Sci Rep*. 18 de septiembre de 2014;4:6412.
101. 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. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 1 de octubre de 2016;70(5):364-364-8.
102. Zhang XD, Zhu HY, Zhou J, Wang N, Zhou N, Huang L, et al. Relationship between polymorphisms in exon 10 of FSHR gene and litter size in swine. *Genet Mol Res*. 27 de julio de 2015;14(3):8252-61.
103. Kaviani M, Ghaderian SMH, Arefi S, Hashemi M, Afjeh SSA. Role of FSHR rs6165 and ESR2 rs4986938 polymorphisms in ovarian stimulation of Iranian women who underwent assisted reproduction treatment. *Human antibodies*. 1 de enero de 2017;26(3):121-121-6.
104. Yin Q-Q, Zheng J-H, Huang J, Cao Y-J, Zhang B, Yang D-Z. Rs13405728 is associated with slow ovarian response in assisted reproductive technology. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. agosto de

- 2018;22(15):4757-61.
105. Song D, Huang X-L, Hong L, Yu J-M, Zhang Z-F, Zhang H-Q, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* octubre de 2019;112(4):749-+.
 106. Henriquez S, Kohen P, Xu X, Villarroel C, Munoz A, Godoy A, et al. Significance of pro-angiogenic estrogen metabolites in normal follicular development and follicular growth arrest in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* julio de 2020;35(7):1655-65.
 107. Ma L, Chen Y, Mei S, Liu C, Ma X, Li Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in premature ovarian failure-associated genes in a Chinese Hui population. *Mol Med Rep.* agosto de 2015;12(2):2529-38.
 108. 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 (AMHR II -482 A>G) as genetic markers in assisted reproduction technology. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 1 de marzo de 2015;32(3):357-357-67.
 109. Grigorova M, Punab M, Poolamets O, Söber S, Vihljajev V, Žilaitienė B, et al. Study in 1790 Baltic men: FSHR Asn680Ser polymorphism affects total testes volume. *Andrology.* marzo de 2013;1(2):293-300.
 110. Orkunoglu-Suer F, Harralson AF, Frankfurter D, Gindoff P, O'Brien TJ. Targeted single molecule sequencing methodology for ovarian hyperstimulation syndrome. *BMC Genomics.* diciembre de 2015;16(1):264.
 111. Qin X, Ma L, Yang S, Zhao J, Chen S, Xie Y, et al. The Asn680Ser polymorphism of the follicle stimulating hormone receptor gene and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* junio de 2014;31(6):683-8.
 112. 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. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 1 de febrero de 2017;34(2):263-263-73.
 113. La Marca A, Papaleo E, Alviggi C, Ruvolo G, De Placido G, Candiani M, et al. The combination of genetic variants of the FSHB and FSHR genes affects serum FSH in women of reproductive age. *Hum Reprod.* mayo de 2013;28(5):1369-74.
 114. Borgbo T, Klučková H, Macek M, Chrudimska J, Kristensen SG, Hansen LL, et al. The Common Follicle-Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Promoter Polymorphism FSHR -29G > A Affects Androgen Production in Normal Human Small Antral Follicles. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:122.
 115. Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Ghaffari F, Hadizadeh M, Zolfaghary Z. The effect of A1298c polymorphism of the MTHFR gene on anti-Müllerian hormone levels: experimental and Web-based analysis. *J Clin Lab Anal.* septiembre de 2021;35(9):e23948.
 116. Neves AR, Drakopoulos P, Spits C, Alvaro Mercadal B, Garcia S, Ma PQM, et al. The effect of polymorphisms in FSHR and FSHB genes on ovarian response: a prospective multicenter multinational study in Europe and Asia. *Human reproduction (Oxford, England).* 17 de mayo de 2021;36(6):1711-1711-21.
 117. Persani L, Rossetti R, Di Pasquale E, Cacciatore C, Fabre S. The fundamental role of bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and its involvement in female fertility disorders.

- Hum Reprod Update. diciembre de 2014;20(6):869-83.
118. Zilaitiene B, Dirzauskas M, Verkauskiene R, Ostrauskas R, Gromoll J, Nieschlag E. The impact of FSH receptor polymorphism on time-to-pregnancy: a cross-sectional single-centre study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 28 de junio de 2018;18(1):272.
 119. Ghezelayagh Z, Totonchi M, Zarei-Moradi S, Asadpour O, Maroufizadeh S, Eftekhari-Yazdi P, et al. The Impact of Genetic Variation and Gene Expression Level of The Follicle-Stimulating Hormone Receptor on Ovarian Reserve. *Cell J*. enero de 2018;19(4):620-6.
 120. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular reproduction and development*. 1 de agosto de 2019;86(8):964-964-71.
 121. 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.
 122. Lazaros LA, Hatzi EG, Pamporaki CE, Sakaloglou PI, Xita NV, Markoula SI, et al. The ovarian response to standard gonadotrophin stimulation depends on FSHR, SHBG and CYP19 gene synergism. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1 de noviembre de 2012;29(11):1185-1185-91.
 123. Lazaros L, Fotaki A, Pamporaki C, Hatzi E, Kitsou C, Zikopoulos A, et al. The ovarian response to standard gonadotropin stimulation is influenced by AMHR1I genotypes. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1 de agosto de 2016;32(8):641-641-5.
 124. Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, Ivanets T, Krechetova L, Tarasova N, et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med*. 11 de junio de 2020;9(6):E1831.
 125. Anagnostou E, Mavrogianni D, Prifti IN, Dimitroulia E, Protopapas A, Drakakis P, et al. The Role of FSHR SNPs and AMH in Follicular Fluid and Serum in Ovarian Response during COS: A Pilot Study. *International journal of reproductive medicine*. 9 de febrero de 2021;2021:8685158-8685158.
 126. 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.
 127. Huang X, Li L, Hong L, Zhou W, Shi H, Zhang H, et al. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *Clinical endocrinology*. 1 de abril de 2015;82(4):577-577-83.
 128. Vagnini LD, Renzi A, Oliveira-Pelegrin GR, Canas M do CT, Petersen CG, Mauri AL, et al. The TP73 gene polymorphism (rs4648551, A>G) is associated with diminished ovarian reserve. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120048.
 129. Simoni M, Santi D, Negri L, Hoffmann I, Muratori M, Baldi E, et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: a pharmacogenetic study. *Hum Reprod*. septiembre de 2016;31(9):1960-9.

Anexo 3: Artículos seleccionados según el título

1. Mohiyiddeen L, Newman WG, Cerra C, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, et al. A common Asn680Ser polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is not associated with

ovarian response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1 de enero de 2013;99(1):149-149-55.

2. Cerra C, Oliver J, Roberts SA, Horne G, Newman WG, Mohiyiddeen L. A single nucleotide polymorphism of bone morphogenetic protein-15 is not associated with ovarian reserve or response to ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1 de diciembre de 2014;29(12):2832-2832-7.
3. Trevisan CM, Peluso C, Cordts EB, de Oliveira R, Christofolini DM, Barbosa CP, et al. Ala307Thr and Asn680Ser polymorphisms of FSHR gene in human reproduction outcomes. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(5):1527-35.
4. Deveci SD. Alterations in follicular fluid BMP-15 RNA expression in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Turk J Med Sci*. 2020;50(5):1247-53.
5. 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.
6. 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.
7. Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res*. 30 de octubre de 2021;14(1):144.
8. Yoshida Y, Yamashita Y, Saito N, Ono Y, Yamamoto H, Nakamura Y, et al. Analyzing the possible involvement of anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone receptor II single nucleotide polymorphism in infertility. *J Assist Reprod Genet*. febrero de 2014;31(2):163-8.
9. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. febrero de 2012;29(2):203-9.
10. Binder H, Strick R, Zaherdoust O, Dittrich R, Hamori M, Beckmann MW, et al. Assessment of FSHR variants and antimüllerian hormone in infertility patients with a reduced ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertility and sterility*. 1 de mayo de 2012;97(5):1169-1169-75.e1.
11. Weng S-L, Tzeng S-L, Lee C-I, Liu C-H, Huang C-C, Yang S-F, 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.
12. O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ, et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 25 de julio de 2013;11:71.
13. Renzi A, Petersen CG, Mauri AL, Vagnini LD, Oliveira-Pelegrin GR, Canas MT, et al. Association between the TP73 (rs4648551) and FSHR (rs6165) polymorphisms as a genetic marker for the evaluation of the ovarian response to r-FSH. *Fertility & Sterility*. 2 de septiembre de 2015;104:e52.
14. Tohlob D, Hashem EA, Ghareeb N, Ghanem M, Elfarahaty R, Byers H, et al. Association of a promoter polymorphism in FSHR with ovarian reserve and response to ovarian stimulation in women undergoing assisted reproductive treatment. *Reprod Biomed Online*. septiembre de 2016;33(3):391-7.
15. 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.
16. 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.
 17. 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. *Human reproduction update.* 1 de septiembre de 2018;24(5):599-599-614.
 18. Lindgren I, Bååth M, Uvebrant K, Dejmek A, Kjaer L, Henic E, et al. Combined assessment of polymorphisms in the LHCGR and FSHR genes predict chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England).* 1 de marzo de 2016;31(3):672-672-83.
 19. Čuš M, Vlaisavljević V, Repnik K, Potočnik U, Kovačič B. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet.* enero de 2019;36(1):47-55.
 20. Friedenthal J, Gounko D, Lee JA, Cacchione TA, Copperman AB. Do Infertile Patients Who Test Positive for Growth Differentiation Factor 9 (gdf9) Polymorphism C447t Exhibit an Altered Response to Controlled Ovarian Hyper-Stimulation (coh)? *Fertil Steril.* septiembre de 2019;112(3):E223-E223.
 21. 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.
 22. Lledo B, Guerrero J, Turienzo A, Ortiz JA, Morales R, Ten J, et al. Effect of follicle-stimulating hormone receptor N680S polymorphism on the efficacy of follicle-stimulating hormone stimulation on donor ovarian response. *Pharmacogenetics and genomics.* mayo de 2013;23(5):262-8.
 23. 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.
 24. Serdynska-Szuster M, Jedrzejczak P, Ozegowska KE, Holysz H, Pawelczyk L, Jagodzinski PP. Effect of growth differentiation factor-9 C447T and G546A polymorphisms on the outcomes of in vitro fertilization. *Mol Med Rep.* mayo de 2016;13(5):4437-42.
 25. Gulhan C, Ozdemir AZ, Onal M, Tural S, Guven D, Kocak I. Effects of FSHR Gene Variants on Ovarian Response. *Int J Hum Genet.* marzo de 2020;20(1):25-31.
 26. de Mattos CS, Trevisan CM, Peluso C, Adami F, Cordts EB, Christofolini DM, et al. ESR1 and ESR2 gene polymorphisms are associated with human reproduction outcomes in Brazilian women. *J Ovarian Res.* diciembre de 2014;7(1):114.
 27. 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. *Journal of ovarian research.* 20 de diciembre de 2014;7:285-285.
 28. Karakaya C, Guzeloglu-Kayisli O, Hobbs RJ, Gerasimova T, Uyar A, Erdem M, et al. Follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) alternative skipping of exon 2 or 3 affects ovarian response to FSH. *Mol Hum Reprod.* julio de 2014;20(7):630-43.
 29. Mohiyiddeen L, Newman WG, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, Nardo LG. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve markers. *Fertility*

and sterility. 1 de marzo de 2012;97(3):677-677-81.

30. Genro VK, Matte U, De Conto E, Cunha-Filho JS, Fanchin R. Frequent polymorphisms of FSH receptor do not influence antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration as assessed by the Follicular Output RaTe (FORT). *J Assist Reprod Genet.* julio de 2012;29(7):657-63.
31. Mohiyiddeen L, Newman WG, Cerra C, Horne G, Mulugeta B, Byers H, et al. FSH receptor genotype does not predict metaphase-II oocyte output or fertilization rates in ICSI patients. *Reprod Biomed Online.* septiembre de 2013;27(3):305-9.
32. Bilibio JP, Meireles AJC, Conto ED, Lorenzoni PL, Nascimento FC do, Cunha-Filho JS da. GDF9 polymorphisms: influence on ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *JBRA Assist Reprod.* 6 de octubre de 2020;24(4):447-53.
33. 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. *Cellular Physiology & Biochemistry (Karger AG).* 22 de noviembre de 2017;43(6):2391.
34. 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. *J Phys: Conf Ser.* agosto de 2018;1073:032068.
35. Wiweko B, Damayanti I, Suryandari D, Natadisastra M, Pratama G, Sumapraja K, et al. Genetic and clinical predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *J Phys: Conf Ser.* agosto de 2017;884:012086.
36. Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* agosto de 2014;31(8):935-46.
37. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F, et al. Genetic Polymorphisms Influence the Ovarian Response to rFSH Stimulation in Patients Undergoing In Vitro Fertilization Programs with ICSI. *PLoS One.* 11 de junio de 2012;7(6):e38700.
38. Laisk-Podar T, Kaart T, Peters M, Salumets A. Genetic variants associated with female reproductive ageing - potential markers for assessing ovarian function and ovarian stimulation outcome. *Reprod Biomed Online.* agosto de 2015;31(2):199-209.
39. Simoni M, Casarini L. Genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view. *Eur J Endocrinol.* marzo de 2014;170(3):R91-107.
40. Cory AT, Price CA, Lefebvre R, Palin MF. Identification of single nucleotide polymorphisms in the bovine follicle-stimulating hormone receptor and effects of genotypes on superovulatory response traits. *Animal genetics.* 1 de abril de 2013;44(2):197-197-201.
41. Ilgaz NS, Aydos OSE, Karadag A, Taspinar M, Eryilmaz OG, Sunguroglu A. Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. *J Assist Reprod Genet.* noviembre de 2015;32(11):1659-68.
42. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Salehpour S. Involvement of single nucleotide polymorphisms in ovarian poor response. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 1 de septiembre de 2021;38(9):2405-2405-13.
43. Desai SS, Roy BS, Mahale SD. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: functional implications in human reproduction. *Reproduction.* diciembre de 2013;146(6):R235-48.
44. Laan M, Grigorova M, Huhtaniemi IT. Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action. *Curr*

Opin Endocrinol Diabetes Obes. junio de 2012;19(3):220-7.

45. 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.
46. Tafazoli A, Wołczyński S, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Esmaeili SA, Milyk W. Pharmacogenomic Biomarkers of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Malfunction in Females with Impaired Ovarian Response-A Genetic Survey. *Journal of clinical medicine* [Internet]. 6 de enero de 2021 [citado 23 de marzo de 2022];10(2). Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33561079&site=eds-live>
47. Zamaniara T, Taheripناه R, Ghaderian SMH, Zamaniara E, Aghabozorgi SSA. Polymorphism FSHR (-29G/A) as a genetic agent together with ESRI (XbaIG/A) in women with poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Human antibodies*. 1 de enero de 2017;26(3):143-143-7.
48. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, et al. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 15 de marzo de 2013;99(4):970-970-8.e1.
49. Serdyńska-Szuster M, Ozegowska K, Hołysz M, Jagodziński P, Pawelczyk L. [Prediction of poor response to controlled ovarian hyperstimulation based on GDF-9 polymorphism -- case report]. *Ginekol Pol*. 2016;87(1):71-5.
50. Yin Q-Q, Zheng J-H, Huang J, Cao Y-J, Zhang B, Yang D-Z. Rs13405728 is associated with slow ovarian response in assisted reproductive technology. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. agosto de 2018;22(15):4757-61.
51. Song D, Huang X-L, Hong L, Yu J-M, Zhang Z-F, Zhang H-Q, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. octubre de 2019;112(4):749-+.
52. 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. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1 de marzo de 2015;32(3):357-357-67.
53. Orkunoglu-Suer F, Harralson AF, Frankfurter D, Gindoff P, O'Brien TJ. Targeted single molecule sequencing methodology for ovarian hyperstimulation syndrome. *BMC Genomics*. diciembre de 2015;16(1):264.
54. 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. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1 de febrero de 2017;34(2):263-263-73.
55. Ghezelayagh Z, Totonchi M, Zarei-Moradi S, Asadpour O, Maroufizadeh S, Eftekhari-Yazdi P, et al. The Impact of Genetic Variation and Gene Expression Level of The Follicle-Stimulating Hormone Receptor on Ovarian Reserve. *Cell J*. enero de 2018;19(4):620-6.
56. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular reproduction and development*. 1 de agosto de 2019;86(8):964-964-71.
57. 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.

58. Lazaros LA, Hatzi EG, Pamporaki CE, Sakaloglou PI, Xita NV, Markoula SI, et al. The ovarian response to standard gonadotrophin stimulation depends on FSHR, SHBG and CYP19 gene synergism. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1 de noviembre de 2012;29(11):1185-1185-91.
59. Lazaros L, Fotaki A, Pamporaki C, Hatzi E, Kitsou C, Zikopoulos A, et al. The ovarian response to standard gonadotropin stimulation is influenced by AMHR2 genotypes. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1 de agosto de 2016;32(8):641-641-5.
60. Huang X, Li L, Hong L, Zhou W, Shi H, Zhang H, et al. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *Clinical endocrinology*. 1 de abril de 2015;82(4):577-577-83.
61. Vagnini LD, Renzi A, Oliveira-Pelegrin GR, Canas M do CT, Petersen CG, Mauri AL, et al. The TP73 gene polymorphism (rs4648551, A>G) is associated with diminished ovarian reserve. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120048.

Anexo 4: Artículos seleccionados según el resumen

1. Mohiyiddeen L, Newman WG, Cerra C, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, et al. A common Asn680Ser polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is not associated with ovarian response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1 de enero de 2013;99(1):149-149-55.
2. Cerra C, Oliver J, Roberts SA, Horne G, Newman WG, Mohiyiddeen L. A single nucleotide polymorphism of bone morphogenic protein-15 is not associated with ovarian reserve or response to ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1 de diciembre de 2014;29(12):2832-2832-7.
3. Trevisan CM, Peluso C, Cordts EB, de Oliveira R, Christofolini DM, Barbosa CP, et al. Ala307Thr and Asn680Ser polymorphisms of FSHR gene in human reproduction outcomes. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(5):1527-35.
4. 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.
5. 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.
6. Yoshida Y, Yamashita Y, Saito N, Ono Y, Yamamoto H, Nakamura Y, et al. Analyzing the possible involvement of anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone receptor II single nucleotide polymorphism in infertility. *J Assist Reprod Genet*. febrero de 2014;31(2):163-8.
7. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. febrero de 2012;29(2):203-9.
8. Binder H, Strick R, Zaherdoust O, Dittrich R, Hamori M, Beckmann MW, et al. Assessment of FSHR variants and antimüllerian hormone in infertility patients with a reduced ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertility and sterility*. 1 de mayo de 2012;97(5):1169-1169-75.e1.
9. Weng S-L, Tzeng S-L, Lee C-I, Liu C-H, Huang C-C, Yang S-F, 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.

10. O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ, et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 25 de julio de 2013;11:71.
11. 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.
12. 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.
13. Čuš M, Vlaisavljević V, Repnik K, Potočnik U, Kovačič B. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet.* enero de 2019;36(1):47-55.
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. Lledo B, Guerrero J, Turienzo A, Ortiz JA, Morales R, Ten J, et al. Effect of follicle-stimulating hormone receptor N680S polymorphism on the efficacy of follicle-stimulating hormone stimulation on donor ovarian response. *Pharmacogenetics and genomics.* mayo de 2013;23(5):262-8.
16. 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.
17. de Mattos CS, Trevisan CM, Peluso C, Adami F, Cordts EB, Christofolini DM, et al. ESR1 and ESR2 gene polymorphisms are associated with human reproduction outcomes in Brazilian women. *J Ovarian Res.* diciembre de 2014;7(1):114.
18. 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. *Journal of ovarian research.* 20 de diciembre de 2014;7:285-285.
19. Mohiyiddeen L, Newman WG, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, Nardo LG. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve markers. *Fertility and sterility.* 1 de marzo de 2012;97(3):677-677-81.
20. Bilibio JP, Meireles AJC, Conto ED, Lorenzoni PL, Nascimento FC do, Cunha-Filho JS da. GDF9 polymorphisms: influence on ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *JBRA Assist Reprod.* 6 de octubre de 2020;24(4):447-53.
21. Wiweko B, Damayanti I, Suryandari D, Natadisastra M, Pratama G, Sumapraja K, et al. Genetic and clinical predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *J Phys: Conf Ser.* agosto de 2017;884:012086.
22. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F, et al. Genetic Polymorphisms Influence the Ovarian Response to rFSH Stimulation in Patients Undergoing In Vitro Fertilization Programs with ICSI. *PLoS One.* 11 de junio de 2012;7(6):e38700.
23. Ilgaz NS, Aydos OSE, Karadag A, Taspinar M, Eryilmaz OG, Sunguroglu A. Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. *J Assist Reprod Genet.* noviembre de 2015;32(11):1659-68.

24. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Salehpour S. Involvement of single nucleotide polymorphisms in ovarian poor response. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1 de septiembre de 2021;38(9):2405-2405-13.
25. Desai SS, Roy BS, Mahale SD. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: functional implications in human reproduction. *Reproduction*. diciembre de 2013;146(6):R235-48.
26. Laan M, Grigorova M, Huhtaniemi IT. Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. junio de 2012;19(3):220-7.
27. 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.
28. Tafazoli A, Wołczyński S, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Esmaeili SA, Milyk W. Pharmacogenomic Biomarkers of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Malfunction in Females with Impaired Ovarian Response-A Genetic Survey. *Journal of clinical medicine* [Internet]. 6 de enero de 2021 [citado 23 de marzo de 2022];10(2). Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33561079&site=eds-live>
29. Zamaniara T, Taheripناه R, Ghaderian SMH, Zamaniara E, Aghabozorgi SSA. Polymorphism FSHR (-29G/A) as a genetic agent together with ESRI (XbaIG/A) in women with poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Human antibodies*. 1 de enero de 2017;26(3):143-143-7.
30. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, et al. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 15 de marzo de 2013;99(4):970-970-8.e1.
31. Serdyńska-Szuster M, Ozegowska K, Hołysz M, Jagodziński P, Pawelczyk L. [Prediction of poor response to controlled ovarian hyperstimulation based on GDF-9 polymorphism -- case report]. *Ginekol Pol*. 2016;87(1):71-5.
32. Song D, Huang X-L, Hong L, Yu J-M, Zhang Z-F, Zhang H-Q, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. octubre de 2019;112(4):749-+.
33. 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. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1 de marzo de 2015;32(3):357-357-67.
34. 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. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1 de febrero de 2017;34(2):263-263-73.
35. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular reproduction and development*. 1 de agosto de 2019;86(8):964-964-71.
36. 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.
37. Lazaros L, Fotaki A, Pamporaki C, Hatzi E, Kitsou C, Zikopoulos A, et al. The ovarian response to standard gonadotropin stimulation is influenced by AMHRII genotypes. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 1 de agosto de 2016;32(8):641-641-5.

38. Huang X, Li L, Hong L, Zhou W, Shi H, Zhang H, et al. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *Clinical endocrinology*. 1 de abril de 2015;82(4):577-577-83.

Anexo 5: Artículos seleccionados según el texto completo

1. Mohiyiddeen L, Newman WG, Cerra C, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, et al. A common Asn680Ser polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is not associated with ovarian response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1 de enero de 2013;99(1):149-149-55.
2. Cerra C, Oliver J, Roberts SA, Horne G, Newman WG, Mohiyiddeen L. A single nucleotide polymorphism of bone morphogenetic protein-15 is not associated with ovarian reserve or response to ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1 de diciembre de 2014;29(12):2832-2832-7.
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. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. febrero de 2012;29(2):203-9.
5. O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ, et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 25 de julio de 2013;11:71.
6. 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.
7. 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.
8. Čuš M, Vlasisavljević V, Repnik K, Potočnik U, Kovačič B. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet*. enero de 2019;36(1):47-55.
9. Lledo B, Guerrero J, Turienzo A, Ortiz JA, Morales R, Ten J, et al. Effect of follicle-stimulating hormone receptor N680S polymorphism on the efficacy of follicle-stimulating hormone stimulation on donor ovarian response. *Pharmacogenetics and genomics*. mayo de 2013;23(5):262-8.
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)*. 2021;12:797365.
11. de Mattos CS, Trevisan CM, Peluso C, Adami F, Cordts EB, Christofolini DM, et al. ESR1 and ESR2 gene polymorphisms are associated with human reproduction outcomes in Brazilian women. *J Ovarian Res*. diciembre de 2014;7(1):114.
12. Mohiyiddeen L, Newman WG, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, Nardo LG. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve markers. *Fertility and sterility*. 1 de marzo de 2012;97(3):677-677-81.
13. Bilibio JP, Meireles AJC, Conto ED, Lorenzoni PL, Nascimento FC do, Cunha-Filho JS da. GDF9

polymorphisms: influence on ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *JBRA Assist Reprod.* 6 de octubre de 2020;24(4):447-53.

14. Tafazoli A, Wołczyński S, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Esmaeili SA, Milyk W. Pharmacogenomic Biomarkers of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Malfunction in Females with Impaired Ovarian Response-A Genetic Survey. *Journal of clinical medicine* [Internet]. 6 de enero de 2021 [citado 23 de marzo de 2022];10(2). Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=33561079&site=eds-live>
15. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, et al. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. *Fertility and sterility.* 15 de marzo de 2013;99(4):970-970-8.e1.
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 (AMHR II -482 A>G) as genetic markers in assisted reproduction technology. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 1 de marzo de 2015;32(3):357-357-67.
17. 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. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 1 de febrero de 2017;34(2):263-263-73.
18. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular reproduction and development.* 1 de agosto de 2019;86(8):964-964-71.
19. 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.
20. Lazaros L, Fotaki A, Pamporaki C, Hatzi E, Kitsou C, Zikopoulos A, et al. The ovarian response to standard gonadotropin stimulation is influenced by AMHR II genotypes. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 1 de agosto de 2016;32(8):641-641-5.
21. Huang X, Li L, Hong L, Zhou W, Shi H, Zhang H, et al. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *Clinical endocrinology.* 1 de abril de 2015;82(4):577-577-83.
22. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, Clarizia R, Strina I, Mollo A, De Placido G, Humaidan P. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 Jun 1;11:51. doi: 10.1186/1477-7827-11-51.

Anexo 6: Artículos incluidos en la revisión

1. Mohiyiddeen L, Newman WG, Cerra C, McBurney H, Mulugeta B, Roberts SA, et al. A common Asn680Ser polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is not associated with ovarian response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility.* 1 de enero de 2013;99(1):149-149-55.
2. Cerra C, Oliver J, Roberts SA, Horne G, Newman WG, Mohiyiddeen L. A single nucleotide polymorphism of bone morphogenic protein-15 is not associated with ovarian reserve or response to ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England).* 1 de diciembre de 2014;29(12):2832-2832-7.

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. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet.* febrero de 2012;29(2):203-9.
5. O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ, et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 25 de julio de 2013;11:71.
6. 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.
7. 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.
8. Čuš M, Vlaisavljević V, Repnik K, Potočnik U, Kovačič B. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet.* enero de 2019;36(1):47-55.
9. 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.
10. de Mattos CS, Trevisan CM, Peluso C, Adami F, Cordts EB, Christofolini DM, et al. ESR1 and ESR2 gene polymorphisms are associated with human reproduction outcomes in Brazilian women. *J Ovarian Res.* diciembre de 2014;7(1):114.
11. Bilibio JP, Meireles AJC, Conto ED, Lorenzoni PL, Nascimento FC do, Cunha-Filho JS da. GDF9 polymorphisms: influence on ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *JBRA Assist Reprod.* 6 de octubre de 2020;24(4):447-53.
12. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, et al. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. *Fertility and sterility.* 15 de marzo de 2013;99(4):970-970-8.e1.
13. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular reproduction and development.* 1 de agosto de 2019;86(8):964-964-71.
14. Lazaros L, Fotaki A, Pamporaki C, Hatzi E, Kitsou C, Zikopoulos A, et al. The ovarian response to standard gonadotropin stimulation is influenced by AMHRII genotypes. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 1 de agosto de 2016;32(8):641-641-5.
15. Huang X, Li L, Hong L, Zhou W, Shi H, Zhang H, et al. The Ser680Asn polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is associated with the ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *Clinical endocrinology.* 1 de abril de 2015;82(4):577-577-83.
16. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, Clarizia R, Strina I, Mollo A, De Placido G, Humaidan P. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 Jun 1;11:51. doi: 10.1186/1477-7827-11-51.

17. 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.

Anexo 7: Análisis de los artículos seleccionados mediante la guía CASPe

1.Revisión sistemática

A. ¿Son los resultados del estudio válidos?

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso?




B. ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado de la revisión?
7. ¿Cuál es la precisión del resultado?

C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?

8. ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los prejuicios y costes?

	A					B		C		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Chen et al. 2020						1.1				
Conforti et al. 2022						1.2				
Marca et al. 2013						1.3				
Tafazoli et al. 2021						1.4				

 → Sí
  → Más o menos
  → No

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17

Resultados:

- 1.1 → El polimorfismo en AMH/AMHRII podría tener una influencia en la respuesta ovárica
- 1.2 → El consenso expone que sí existe una relación entre algunas variantes en los genes de receptores de gonadotropinas y la respuesta ovárica a la estimulación.
- 1.3 → El polimorfismo de FSHR altera la respuesta a FSH por lo que el genotipo Ser680 es un factor de mayor resistencia a la estimulación con FSH con niveles séricos de FSH más altos.
- 1.4 → El estudio del perfil genético del gen FSHR se tendría que tener en cuenta en los tratamientos de infertilidad.

2.Estudio de cohortes

- A. ¿Son los resultados del estudio válidos?
 - 1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?
 - 2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?
 - 3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
 - 4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?
 - 5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?

- B. ¿Cuáles son los resultados?
 - 6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
 - 7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?

- C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?
 - 8. ¿Te parecen creíbles los resultados?
 - 9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?
 - 10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?
 - 11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?

	A					B		C			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Allegra A et al. 2017						2.1					
Bilibio et al. 2020						2.2					
Cerra et al. 2014						2.3					
Cerra et al. 2016						2.4					
Čuš et al. 2019						2.5					
Ghaderian et al. 2019						2.6					
Huang et al. 2015						2.7					
Karagiorga et al. 2015						2.8					
Lazaros et al. 2012						2.9					
Lazaros et al. 2016						2.10					
Lledo et al. 2013						2.11					
Mattos et al. 2014						2.12					
Mohiyiddeen et al. 2012						2.13					
Nenonen et al. 2019						2.14					
O'Brien et al. 2013						2.15					



→ Sí



→ Más o menos



→ No

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.23-27.

Resultados:

- 2.1 → La combinación genética de A/G para el SNP c.2039 con G/G para el SNP c.-29G>A se asocia significativamente con el mayor número de ovocitos recolectados
- 2.2 → Los SNP C398G y C447T del gen GDF9 afectaron negativamente la respuesta ovárica en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada.
- 2.3 → No existen evidencias significativas en los niveles basales de FHS, AMH y RFA entre los perfiles genéticos con diferentes SNP en el gen BMP15.
- 2.4 → La genotipificación de los polimorfismos AMH c.146G>T y AMHR2 -482A>G no proporciona información útil adicional como predictor de la reserva ovárica o la respuesta ovárica y los resultados del tratamiento.
- 2.5 → El genotipo GG en la posición rs1394205 está asociado con una respuesta ovárica deficiente a la HOC. Las pacientes con este genotipo pueden requerir dosis más altas de rFSH para la inducción de la ovulación.
- 2.6 → Los polimorfismos de los genes MTHFR, AMHR2 y LHCGR podrían promover el riesgo de susceptibilidad al SHO. Sin embargo, el alelo polimórfico en PGR rs10895068 SNP podría proteger contra una predisposición al SHO.
- 2.7 → El polimorfismo del gen del receptor de la hormona foliculoestimulante en la posición 680 está asociado con diferentes respuestas ováricas a la hiperestimulación ovárica controlada.
- 2.8 → Los SNP de AMH y AMHR2 pueden estar relacionados con las características de las pacientes y la estimulación ovárica controlada y el resultado del embarazo y, por lo tanto, pueden proporcionar un medio para la predicción de la respuesta ovárica en subgrupos específicos de mujeres que ingresan un programa de FIV/ICSI.
- 2.9 → Las variantes genéticas de CYP19 se asociaron con la reserva ovárica y la respuesta a la estimulación estándar con gonadotropinas en mujeres sometidas a fertilización in vitro.
- 2.10 → El análisis del genético de AMHR2 1749C>T y -482A>G podría ayudar a los especialistas en FIV a adaptar los protocolos COS para lograr un mayor número de folículos grandes y ovocitos capaces de fertilizar mediante FIV/ICSI.
- 2.11 → El polimorfismo del gen FSHR en la posición 680 está asociado con diferentes respuestas ováricas a la COH. El genotipo del gen FSHR es un factor importante para determinar el pronóstico de los ciclos de COH en mujeres normoovulatorias fértiles.
- 2.12 → Los polimorfismos del gen ER están asociados con los resultados de COH. ERS1

Xbal AA se asocia con mejores resultados de COH y Alul GG se asocia con SHO, mientras que Pvull TT, Xbal GG y Rsal GG se asocian con una mayor cantidad de rFSH en ciclos de FIV.

2.13 → No se detectaron asociaciones de genotipos FSHR con marcadores de reserva ovárica en la cohorte estudiada.

2.14 → Las mujeres con asparagina en la posición FSHR N680S son hipersensibles a la FSH y, en consecuencia, tienen un mayor riesgo de SHO cuando se someten a un tratamiento de FIV. Las pruebas genéticas pueden ser beneficiosas para agregar a los predictores ya conocidos para identificar a estas mujeres.

2.15 → Si bien la edad y los niveles de FSH del día 3 predijeron el resultado, no existe una asociación entre insLQ y la respuesta del paciente a la HOC. Curiosamente, el estado de portador de la variante C de rs4073366 se asoció con el riesgo de SHO.

3. Estudio de casos y controles

A. ¿Son los resultados del estudio válidos?

1. ¿El estudio de centra en un tema claramente definido?
2. ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?
3. ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?
4. ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?
5. ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
6. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?

B. ¿Cuáles son los resultados?




7. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
8. ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?
9. ¿Te crees los resultados?

C. ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

10. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?
11. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?

	A						B			C	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Meireles et al. 2021							3.1				
Mohiyiddeen et al. 2013							3.2				

 → Sí
  → Más o menos
  → No

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.13-19.

Resultados:

3.1 → GDF-9 parece jugar un papel importante en el desarrollo folicular y el SNP C447T afecta positivamente la respuesta ovárica

3.2 → La variante Asn680Ser no parece predecir la respuesta ovárica.