

La ciencia detrás de los suplementos para la fertilidad femenina

Folato, ubiquinol, probióticos y enfoques emergentes de apoyo a la salud reproductiva

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)

Director Técnico · INTABIOTECH

Revisión narrativa crítica · 9 de septiembre de 2026

Resumen

Las intervenciones nutricionales en salud reproductiva femenina ocupan posiciones diferentes a lo largo de un continuo que va desde la prevención establecida hasta el tratamiento complementario experimental. El ácido fólico dispone de una sólida base de evidencia para reducir los defectos del tubo neural cuando se utiliza en el periodo periconcepcional; esta indicación debe distinguirse del tratamiento de la infertilidad. El metabolismo del folato también aporta sustratos para la síntesis de nucleótidos y la metilación, pero la plausibilidad bioquímica y las asociaciones observacionales con la reproducción asistida no demuestran que dosis más altas o formulaciones de metilfolato aumenten la probabilidad de nacido vivo. La coenzima Q10 conecta el transporte electrónico mitocondrial con la homeostasis redox y ha producido hallazgos alentadores en poblaciones seleccionadas con reserva ovárica disminuida o baja respuesta ovárica. No obstante, los estudios clínicos difieren en criterios de elegibilidad, formulación, cointervenciones y denominadores analíticos. Las síntesis recientes incluyen señales favorables sobre nacido vivo, aunque persiste incertidumbre respecto de la reproducibilidad, la aplicabilidad y la superioridad reproductiva del ubiquinol frente a la ubiquinona. Los probióticos y simbióticos introducen un nivel adicional de especificidad, porque la identidad de la cepa, la vía de administración, el contexto ecológico y la formulación influyen en la actividad. Los ensayos emergentes y un metaanálisis de 2026 respaldan continuar la investigación, pero la modificación del microbioma, la prevención de la vaginosis bacteriana recurrente y la mejora de los resultados reproductivos constituyen afirmaciones diferentes.

Esta revisión narrativa crítica integra mecanismos bioquímicos, ensayos humanos seleccionados, síntesis contemporáneas de la evidencia y guías profesionales disponibles hasta el 9 de septiembre de 2026. Examina las formas de folato y la interpretación de MTHFR, la farmacocinética de la CoQ10 y los desenlaces ováricos, la investigación sobre el microbioma vaginal y endometrial, y los avances en personalización metabólica y nutricional. Las tablas comparativas de evidencia distinguen el uso preventivo establecido de las aplicaciones prometedoras, pero todavía incompletamente validadas, en fertilidad. El requisito traslacional central es la concordancia entre la población estudiada, la formulación final y un desenlace clínicamente significativo. El desarrollo futuro debería priorizar el nacido vivo acumulado, el tiempo hasta el embarazo, la seguridad materna y neonatal, y la evaluación transparente del producto final, en lugar de asumir que los mecanismos demostrados a nivel de ingrediente establecen la eficacia de una combinación.

Palabras clave

Fertilidad femenina; ácido fólico; metilfolato; coenzima Q10; ubiquinol; probióticos; microbiota vaginal; tecnología de reproducción asistida; nacido vivo; nutrición preconcepcional.

1 Introducción

La fertilidad femenina depende de procesos ováricos, endocrinos, metabólicos, anatómicos y embriológicos coordinados. La adecuación nutricional contribuye a este sistema biológico, pero un nutriente necesario para la fisiología normal no mejora necesariamente el rendimiento reproductivo cuando se aporta por encima de una ingesta adecuada. Esta distinción es especialmente importante para suplementos comercializados en situaciones muy diferentes: preparación para un primer embarazo, anovulación asociada al síndrome de ovario poliquístico (SOP), reserva ovárica disminuida, transferencias embrionarias repetidas o envejecimiento reproductivo. La expresión «apoyo a la fertilidad» comprime estos problemas clínicos distintos en una categoría comercial imprecisa.

La American Society for Reproductive Medicine destaca la edad y las medidas preconcepcionales establecidas, al tiempo que considera limitada la evidencia de que dietas específicas, vitaminas o antioxidantes mejoren la fertilidad natural en mujeres sin disfunción ovulatoria. Su recomendación de utilizar ácido fólico es coherente con esta posición, porque prevenir una anomalía del desarrollo embrionario constituye un objetivo diferente de aumentar la probabilidad de concepción (American Society for Reproductive Medicine [ASRM], 2022). Un artículo riguroso debe preservar esta distinción sin desestimar el legítimo interés científico por intervenciones más recientes.

El folato, la coenzima Q10 (CoQ10) y los probióticos ilustran tres cuestiones traslacionales diferentes. En el caso del folato, el principal desafío consiste en pasar de forma responsable desde una indicación preventiva establecida hacia beneficios reproductivos propuestos y formas químicas alternativas. Para la CoQ10, se trata de determinar si los hallazgos mitocondriales y embriológicos se traducen en una mejora reproducible del nacido vivo y si la evidencia se aplica específicamente al ubiquinol. Para los probióticos, la cuestión es establecer qué microorganismo o consorcio microbiano, administrado por qué vía, produce un efecto clínicamente útil en un contexto reproductivo definido.

Estas cuestiones son relevantes tanto para los clínicos como para los desarrolladores de ingredientes y productos. Un ensayo aparentemente positivo puede justificar un desarrollo adicional sin respaldar una adopción clínica generalizada. A la inversa, un ensayo negativo impreciso puede dejar sin resolver un efecto útil. Por ello, la respuesta apropiada es una evaluación específica del desenlace: qué se administró realmente, a quién, durante cuánto tiempo, frente a qué comparador y con qué consecuencias sobre los resultados que importan a las pacientes.

2 Alcance de la revisión y principios de interpretación

Alcance de la literatura

Este artículo es una revisión narrativa crítica basada en búsquedas dirigidas de literatura científica accesible y guías institucionales. Las búsquedas combinaron términos relacionados con folato, ácido fólico, metilfolato, MTHFR, coenzima Q10, ubiquinol, reserva ovárica disminuida, probióticos, simbióticos, microbiota vaginal, fecundación in vitro (FIV), transferencia de embriones congelados y nacido vivo. Se consultaron registros de PubMed, páginas originales de revistas, síntesis de evidencia clínica y documentos de CDC, USPSTF, NIH, ASRM, ESHRE, EFSA y EUR-Lex. Se conservaron estudios fundacionales cuando resultaron necesarios para explicar indicaciones establecidas; las publicaciones recientes se consideraron hasta el 9 de septiembre de 2026.

La selección priorizó intervenciones humanas identificables y desenlaces clínicamente relevantes. Los estudios en animales y células se analizan como evidencia mecanística. Los protocolos publicados se identifican como planes de investigación y no como resultados de eficacia. Esta revisión no realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos, un cribado independiente por duplicado, una evaluación formal del riesgo de sesgo de todos los estudios elegibles ni un nuevo metaanálisis. Por tanto, no pretende alcanzar la exhaustividad de una revisión sistemática. Las etiquetas de certeza atribuidas a revisiones publicadas son las de sus autores; los demás juicios constituyen valoraciones cualitativas dentro de esta síntesis narrativa.

La distinción entre actividad biológica y beneficio clínico

Deben examinarse por separado cuatro preguntas. Primero, ¿puede la intervención afectar a una vía plausible? Segundo, ¿modifica una variable biológica medible? Tercero, ¿esa modificación mejora un desenlace reproductivo intermedio, como el número de ovocitos obtenidos o el desarrollo embrionario? Cuarto, ¿el tratamiento aumenta la probabilidad de obtener un nacido vivo sano dentro de un horizonte temporal clínicamente relevante? La evidencia en un nivel puede motivar el experimento siguiente, pero no sustituirlo.

Una intervención puede aumentar el folato circulante sin demostrar un efecto sobre la fertilidad, mejorar la morfología embrionaria sin modificar la competencia cromosómica o alterar la abundancia relativa bacteriana sin mejorar la implantación. También puede ocurrir lo contrario: una intervención clínicamente beneficiosa puede actuar mediante mecanismos no captados por un biomarcador seleccionado. En consecuencia, no demostrar mediación a través de un biomarcador no invalida automáticamente un hallazgo clínico, pero sí debilita una explicación mecanística específica.

Tabla 1 Qué pueden establecer los distintos desenlaces reproductivos

Nivel de evidencia	Ejemplos	Qué demuestra	Qué queda sin resolver
Mecanismo biológico	Actividad enzimática; función mitocondrial; respuesta al ácido láctico	Una vía o actividad plausible en las condiciones evaluadas	Si la intervención alcanza el lugar relevante y mejora los resultados
Biomarcador	Folato eritrocitario; CoQ10 plasmática; composición bacteriana	Un cambio medible en el estado nutricional o la ecología del huésped	Si el cambio media un beneficio reproductivo
Intermedio reproductivo	Número de ovocitos obtenidos; fecundación; morfología embrionaria	Un cambio en una fase definida del tratamiento	Probabilidad acumulada de nacido vivo y seguridad materna o neonatal
Desenlace clínico	Embarazo clínico; aborto espontáneo; nacido vivo	Un desenlace directamente relevante para la atención reproductiva	Generalización, beneficio absoluto, seguridad y coste
Itinerario de la paciente	Nacido vivo acumulado; tiempo hasta el nacido vivo	Rendimiento durante todo el periodo de tratamiento preespecificado	Replicación y efectividad en la práctica habitual

Nota. Marco conceptual propuesto en esta revisión. Los desenlaces intermedios pueden informar sobre el mecanismo y el diseño de los ensayos sin ser sustitutos validados del nacido vivo.

Denominadores e incertidumbre

Los ensayos reproductivos son especialmente sensibles a la elección del denominador. El nacido vivo por transferencia embrionaria excluye a las mujeres que nunca llegan a la transferencia. El embarazo por ciclo difiere del embarazo por mujer cuando las participantes aportan varios ciclos. El nacido vivo acumulado a partir de todos los embriones generados tras una única punción responde a una pregunta diferente del éxito tras la primera transferencia. Un suplemento que aumente la disponibilidad de embriones puede producir un beneficio que un desenlace limitado a la primera transferencia no detecte; alternatively, la exclusión selectiva de mujeres con ciclos cancelados puede hacer que una intervención ineficaz parezca favorable.

Para la toma de decisiones, un estimando preferible es la probabilidad de al menos un nacido vivo por mujer aleatorizada durante un periodo preespecificado, incluyendo todas las transferencias pertinentes en fresco y congeladas. El tiempo hasta el embarazo o hasta el nacido vivo complementa esta medida, porque un pretratamiento prolongado puede modificar todo el itinerario terapéutico. El análisis por intención de tratar protege la comparación original, mientras que el análisis por protocolo puede describir resultados entre usuarias adherentes a costa de introducir sesgo de selección. Ambos pueden ser informativos si se explicitan sus diferentes significados.

Los intervalos de confianza deben interpretarse junto con las estimaciones del efecto. Un intervalo que incluya la ausencia de efecto puede seguir incluyendo un beneficio clínicamente importante; eso representa incertidumbre, no prueba de equivalencia. Una estimación agrupada estadísticamente significativa puede, sin embargo, ser poco fiable cuando los estudios subyacentes son pequeños, están mal comunicados, son heterogéneos o se publican de manera selectiva. Las odds ratios tampoco son razones de riesgos: una odds ratio de dos no implica que la probabilidad de embarazo se duplique cuando el desenlace es frecuente.

3 Biología del folato y base de evidencia periconcepcional

Metabolismo de un carbono y plausibilidad reproductiva

Las coenzimas del folato transportan unidades de un carbono en varios estados de oxidación. La red del folato sustenta la síntesis de purinas, la conversión de desoxiuridilato en timidilato y la remetilación de la homocisteína. Estas funciones conectan el aporte de nutrientes con la síntesis de ADN, la proliferación celular y la disponibilidad de grupos metilo. El ácido fólico, la forma oxidada ampliamente utilizada en fortificación y suplementos, entra en el metabolismo reducido del folato a través de la dihidrofolato reductasa. El metabolismo del folato está compartimentalizado, con reacciones mitocondriales y citosólicas que intercambian equivalentes de un carbono en lugar de funcionar como una única vía lineal (Ducker & Rabinowitz, 2017).

La metilentetrahidrofolato reductasa genera 5-metiltetrahidrofolato, que aporta un grupo metilo para la reacción de la metionina sintasa dependiente de vitamina B12. La metionina puede contribuir posteriormente a la formación de S-adenosilmetionina, un donante de metilos utilizado por numerosas metiltransferasas. Esto explica por qué el «apoyo a la metilación» tiene sentido biológico, pero no define un tratamiento reproductivo. La metilación es específica de tejido, está regulada según el desarrollo y depende de algo más que de la ingesta de un único sustrato. No puede asumirse que aumentar la disponibilidad de donantes de metilo produzca cambios epigenéticos uniformemente beneficiosos.

Por tanto, la vitamina B12 es relevante para interpretar el estado del folato. Un bloqueo dependiente de B12 puede deteriorar la utilización del metilfolato incluso cuando la ingesta de folato es elevada. Una ingesta alta de folato también puede corregir las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de B12 sin resolver sus consecuencias neurológicas. La historia dietética, la malabsorción, la exposición a medicamentos y los hallazgos clínicos compatibles pueden ser más informativos que aumentar simplemente el folato porque un valor bioquímico sea anómalo (Office of Dietary Supplements [ODS], 2025).

La justificación reproductiva es más sólida en etapas caracterizadas por una división celular rápida y el desarrollo embrionario temprano. Sin embargo, la plausibilidad no debe confundirse con una relación dosis-respuesta demostrada en mujeres que ya presentan un estado adecuado de folato. Una vía puede requerir un nutriente y, al mismo tiempo, estar limitada por otro sustrato, una enzima, el momento del desarrollo o un factor reproductivo no relacionado. Esta es la razón conceptual por la que la corrección de una deficiencia y la mejora supranutricional de la fertilidad requieren evidencias distintas.

Qué demuestra realmente la prevención establecida

La evidencia histórica aleatorizada se refiere a los defectos del tubo neural. En mujeres con una gestación previa afectada, el MRC Vitamin Study evaluó ácido fólico periconcepcional dentro de un diseño factorial y comunicó una reducción aproximada del 72% en el riesgo de recurrencia. Su régimen de 4 mg se dirigía a una población de alto riesgo y no puede convertirse en una recomendación general de dosis para todas las mujeres que buscan embarazo (MRC Vitamin Study Research Group, 1991). El posterior ensayo húngaro no observó defectos del tubo neural de primera aparición en el grupo multivitamínico, frente a seis casos en el grupo control de oligoelementos. Dado que la intervención contenía 0,8 mg de ácido fólico junto con otras vitaminas, aquel ensayo no constituyó una comparación aislada de ácido fólico frente a placebo (Czeizel & Dudás, 1992).

La guía actual de la USPSTF recomienda 400-800 µg de ácido fólico al día para las personas que planifican un embarazo o pueden quedar embarazadas, comenzando al menos un mes antes de la concepción y continuando durante los dos o tres primeros meses de embarazo. La ventana preventiva es importante porque el desarrollo del tubo neural se produce precozmente, a menudo antes de reconocer el embarazo. Las recomendaciones para personas con mayor riesgo requieren una evaluación clínica específica (U.S. Preventive Services Task Force [USPSTF], 2023).

Estos datos establecen un beneficio importante aunque la suplementación no modifique nunca la probabilidad de concepción. Un estudio del tiempo hasta el embarazo y un estudio sobre defectos del tubo neural evalúan desenlaces diferentes y requieren diseños diferentes. Por tanto, está justificado describir el ácido fólico como un componente esencial de la prevención preconcepcional; no lo está describirlo como un tratamiento probado para la infertilidad de causa desconocida. Los CDC identifican el ácido fólico como la forma que ha demostrado prevenir los defectos del tubo neural, una distinción de evidencia que sigue siendo pertinente cuando se promocionan formas alternativas de folato (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2024).

El ácido fólico y el metilfolato están relacionados, pero sus afirmaciones no son intercambiables

El 5-metiltetrahidrofolato, abreviado habitualmente 5-MTHF, tiene un papel sólido como fuente de folato. Su contribución al estado del folato está respaldada por investigación de intervención en

humanos. En un estudio doble ciego con 144 mujeres, Lamers et al. (2006) compararon ácido fólico, dos dosis de 5-MTHF y placebo durante 24 semanas. El régimen equimolar de 416 µg de 5-MTHF produjo un aumento mayor del folato eritrocitario que 400 µg de ácido fólico. Sin embargo, este fue un estudio del estado nutricional, no un ensayo sobre defectos del tubo neural, implantación o nacido vivo.

La distinción no es semántica. Una respuesta de laboratorio superior puede ser valiosa al desarrollar una formulación, pero no establece superioridad para todos los desenlaces posteriores. Del mismo modo, una fuente descrita como «activa» sigue dependiendo de la absorción, el transporte, el manejo celular y una red metabólica íntegra. Las comparaciones entre productos deberían especificar la forma estereoquímica, la sal, la contribución real de folato y el método analítico, en lugar de apoyarse en una categoría de marketing.

Las variantes comunes de MTHFR se utilizan con frecuencia para justificar el uso obligatorio de metilfolato. Los CDC indican que las personas con estas variantes pueden metabolizar el ácido fólico y que 400 µg diarios aumentan los niveles de folato con independencia del genotipo. Por tanto, una variante común no demuestra que el ácido fólico sea ineficaz o intrínsecamente perjudicial, ni que una prueba genética de consumo identifique el suplemento con mayor probabilidad de mejorar la fertilidad (CDC, 2026). Los trastornos metabólicos raros constituyen una categoría clínica diferente y no deben confundirse con polimorfismos comunes.

En nutrición de precisión, la pregunta pertinente es si una selección guiada por el genotipo mejora un resultado frente a un enfoque estándar razonable. Demostrar una asociación genotipo-biomarcador es solo un primer paso. La utilidad clínica exige demostrar que actuar sobre el resultado de la prueba modifica el manejo de forma beneficiosa. Sin esa evidencia, la segmentación genética rutinaria puede aumentar la complejidad y el coste sin mejorar la atención reproductiva.

Asociaciones con la fertilidad e interpretación de la dosis

Gaskins et al. (2014) siguieron a 232 mujeres sometidas a reproducción asistida y observaron una asociación entre una mayor ingesta suplementaria de folato y una mayor probabilidad de nacido vivo. Esto aporta una hipótesis clínicamente relevante porque el desenlace va más allá de un marcador de laboratorio. No obstante, el uso de suplementos puede correlacionarse con la dieta, las circunstancias socioeconómicas, otros comportamientos de salud y características clínicas. El ajuste estadístico reduce la confusión medida, pero no puede excluir diferencias no medidas ni demostrar que añadir folato causara la asociación.

El estudio tampoco define una dosis óptima para todos los fenotipos de infertilidad. Una relación observada dentro de una determinada distribución de ingesta puede no mantenerse lineal con exposiciones mayores ni aplicarse a poblaciones con distintas prácticas de fortificación y diferente estado nutricional basal. Un paso siguiente apropiado sería una intervención bien definida en una población en la que exista incertidumbre genuina, preservando al mismo tiempo el aporte preventivo establecido de ácido fólico en el grupo comparador.

Las etiquetas de los productos con folato requieren una lectura cuidadosa. Los equivalentes dietéticos de folato tienen en cuenta diferencias de biodisponibilidad, por lo que los microgramos de ácido fólico y los microgramos de equivalentes dietéticos de folato no son numéricamente intercambiables. El folato natural de los alimentos, los alimentos fortificados y múltiples suplementos pueden contribuir conjuntamente al historial de exposición. ODS proporciona las

definiciones nutricionales pertinentes y distingue entre requerimientos y límites superiores de ingesta (ODS, 2022).

EFSA mantuvo en su evaluación de 2023 un nivel máximo de ingesta tolerable para adultos de 1.000 µg/día, incluido embarazo y lactancia, para las fuentes de folato especificadas procedentes de suplementos y alimentos fortificados según el enfoque de equivalencia del dictamen. Este valor es un límite de seguridad para las exposiciones especificadas, no un objetivo de ingesta ni un máximo comercial automáticamente armonizado. La combinación simultánea de un prenatal, una mezcla para fertilidad y un producto separado de metilfolato puede, por tanto, ser más relevante que la dosis indicada en la etiqueta de cualquiera de ellos por separado (EFSA NDA Panel, 2023).

Tabla 2 Formas de folato y límites de la evidencia disponible

Intervención o contexto	Anclaje de evidencia	Interpretación respaldada	Límite principal
Ácido fólico periconcepcional	USPSTF 2023; CDC 2024	Prevención establecida de defectos del tubo neural; 400-800 µg/día en la guía estándar de USPSTF	La indicación preventiva no establece tratamiento de la infertilidad
Prevención de recurrencia en alto riesgo	MRC Vitamin Study 1991	Un régimen de 4 mg/día redujo la recurrencia en una población con antecedente de gestación afectada	El régimen histórico de alto riesgo no es una dosis universal para consumidores
5-MTHF frente a ácido fólico	Lamers et al. 2006; 144 mujeres	Mayor respuesta de folato eritrocitario con 416 µg de 5-MTHF que con 400 µg de ácido fólico durante 24 semanas	Desenlace de estado nutricional; sin desenlace comparativo de fertilidad o NTD
Mayor ingesta suplementaria de folato en ART	Gaskins et al. 2014; 232 mujeres	Asociación prospectiva con nacido vivo	Diseño observacional; confusión residual y extrapolación de dosis
Variantes comunes de MTHFR	CDC 2026	El ácido fólico puede aumentar los niveles de folato en genotipos comunes	El genotipo por sí solo no valida una formulación superior para fertilidad

Nota. 5-MTHF = 5-metiltetrahidrofolato; ART = tecnología de reproducción asistida; NTD = defecto del tubo neural. Las dosis resumen recomendaciones o investigación y no constituyen prescripciones individualizadas.

4 Coenzima Q10 y el caso específico del ubiquinol

Función mitocondrial y el ovocito

La coenzima Q10 es un transportador redox liposoluble. Su forma oxidada es la ubiquinona y su forma reducida es el ubiquinol; ambas participan en un reservorio fisiológico interconvertible. Dentro de la membrana mitocondrial interna, la CoQ transfiere electrones desde donantes electrónicos previos, incluidos los complejos respiratorios I y II, hacia el complejo III. La actividad respiratoria resultante contribuye al gradiente de protones utilizado por la ATP sintasa. La CoQ reducida también participa en la protección de los entornos lipídicos frente a la oxidación.

El ovocito constituye una diana atractiva para la investigación mitocondrial porque la maduración meiótica, la dinámica del huso, la fecundación y el desarrollo temprano imponen demandas energéticas considerables. Sin embargo, el envejecimiento ovárico no puede reducirse a la escasez

de un único cofactor. El número de ovocitos, la segregación cromosómica, los sistemas celulares de control de calidad, el entorno folicular y los factores sistémicos relacionados con la edad pueden limitar el éxito reproductivo. Por consiguiente, «mejorar la calidad ovocitaria» es una formulación demasiado amplia si no se identifica qué componente de esa calidad se ha medido.

Ben-Meir et al. (2015) aportaron respaldo experimental a la hipótesis de la CoQ en modelos murinos. La suplementación mejoró parámetros mitocondriales y reproductivos asociados a la edad, mientras que la alteración específica en ovocitos de un gen biosintético de CoQ produjo deterioro mitocondrial y anomalías reproductivas. Estos hallazgos respaldan un papel causal de la biología de la CoQ en el sistema experimental. No demuestran que un suplemento oral revierta el envejecimiento ovárico en humanos ni restaure una reserva folicular agotada.

La interpretación mecanística exige también distinguir el equilibrio redox de una exposición antioxidante máxima. Las especies reactivas de oxígeno pueden participar tanto en señalización como en daño. La hipótesis pertinente es corregir un estado biológico disfuncional con una exposición apropiada, no suprimir indiscriminadamente la oxidación. Por ello, la CoQ plasmática, la CoQ en líquido folicular, la función mitocondrial y los resultados reproductivos deben tratarse como mediciones diferentes y no como evidencias intercambiables de «rejuvenecimiento celular».

Las señales clínicas más sólidas dependen de la población

El ensayo aleatorizado de Xu et al. (2018) incluyó a 186 mujeres menores de 35 años con reserva ovárica disminuida. El pretratamiento consistió en 200 mg de CoQ10 tres veces al día durante 60 días antes de FIV o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), comparado con ausencia de pretratamiento. Entre las 169 participantes analizadas, la intervención mejoró parámetros ováricos y embriológicos, incluido un valor mediano de cuatro ovocitos recuperados frente a dos. Las diferencias en embarazo clínico y nacido vivo no fueron estadísticamente significativas en el análisis de los autores.

La interpretación está limitada por el diseño abierto, las exclusiones concentradas en el brazo de intervención y un tamaño muestral orientado a un desenlace embriológico. El estudio es informativo para un grupo específico de bajo pronóstico, pero no establece eficacia en la concepción espontánea ni valida todas las formulaciones de ubiquinol. Tampoco mostró un aumento de la hormona antimülleriana (AMH) ni del recuento de folículos antrales que respaldara una afirmación de restauración de la reserva ovárica.

Florou et al. (2020) agruparon cinco ensayos aleatorizados con 449 mujeres sometidas a reproducción asistida. El embarazo clínico favoreció a la CoQ10, con una odds ratio de 2,44 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,30-4,59). El nacido vivo fue más incierto: la odds ratio agrupada fue 1,67 (IC del 95%: 0,66-4,25). Este intervalo es compatible tanto con ausencia de beneficio como con un beneficio potencialmente importante. La heterogeneidad de las poblaciones y el número limitado de eventos de nacido vivo restringen la interpretación, aunque la señal sobre embarazo sea alentadora.

Una síntesis posterior se centró en la reserva ovárica disminuida. Lin et al. (2024) incluyeron seis ensayos aleatorizados con 1.529 participantes y comunicaron mejores resultados de FIV/ICSI, reconociendo al mismo tiempo una descripción deficiente de los métodos de los estudios. Un tamaño muestral nominal mayor no elimina el sesgo derivado de procedimientos de asignación poco claros, cointervenciones o comunicación inconsistente. El avance relevante es una señal más

amplia en un entorno clínico definido; la tarea pendiente consiste en establecer su magnitud y fiabilidad mediante ensayos rigurosos de productos caracterizados.

Qué cambió en la literatura de 2026

Schütz et al. (2026) comunicaron una valoración más favorable de determinados desenlaces reproductivos dentro de una base de evidencia estrechamente seleccionada. Su revisión incluyó tres estudios clínicos con CoQ10 y dos estudios que añadían micronutrientes a medios de maduración *in vitro*. El resumen publicado informa de 326 mujeres en los estudios clínicos y de un resultado positivo en nacido vivo en el subgrupo de baja respuesta ovárica. Se trata de evidencia relevante y evita concluir categóricamente que ninguna síntesis ha encontrado beneficio sobre nacido vivo.

Sin embargo, los estudios de laboratorio requieren una interpretación separada. Las mejoras en maduración o aneuploidía después de exponer directamente ovocitos inmaduros a medios de cultivo con CoQ10 no demuestran los mismos efectos tras suplementación oral materna. La vía, la exposición local y el contexto biológico difieren sustancialmente. Por tanto, la revisión refuerza la justificación para investigar la CoQ10 de forma dirigida, pero deja sin resolver la eficacia oral específica del producto y su reproducibilidad. También ilustra por qué las conclusiones pueden cambiar según los criterios de elegibilidad y la selección de desenlaces, y no solo por una simple acumulación cronológica de ensayos independientes.

La literatura más amplia sobre antioxidantes exige una nota adicional de integridad científica. Showell et al. (2020) incluyeron 63 ensayos con 7.760 mujeres y calificaron la evidencia sobre nacido vivo como de certeza muy baja pese a una estimación agrupada favorable. Una nota editorial de Cochrane del 5 de marzo de 2026 identificó problemas que afectaban a nueve estudios incluidos: siete retractaciones y dos expresiones de preocupación. Los editores evaluaron su retirada y comunicaron que no producía un efecto significativo sobre los principales hallazgos o conclusiones, manteniendo su confianza en dichas conclusiones. La revisión en sí no fue retractada. Esta actualización respalda una evaluación cuidadosa a nivel de estudio y no justifica ni descartar toda la investigación sobre antioxidantes ni elevarla a tratamiento establecido.

Tabla 3 Evidencia clínica seleccionada sobre CoQ10 y su interpretación

Estudio	Población y diseño	Resultado principal	Limitación interpretativa
Xu et al. 2018	186 aleatorizadas; mujeres jóvenes con reserva ovárica disminuida	Mejoraron parámetros de ovocitos y embriones; la diferencia en nacido vivo no fue estadísticamente significativa	Ensayo abierto; 169 analizadas; 600 mg/día durante 60 días; no fue una comparación directa de ubiquinol
Florou et al. 2020	5 ensayos aleatorizados; 449 mujeres	Embarazo clínico OR 2,44 (1,30-4,59); nacido vivo OR 1,67 (0,66-4,25)	Estimación imprecisa de nacido vivo; distintos fenotipos de infertilidad
Lin et al. 2024	6 ensayos aleatorizados; 1.529 mujeres con reserva disminuida	Embarazo clínico OR 1,84 (1,33-2,53)	Comunicación metodológica deficiente; las cointervenciones y diferencias de tratamiento requieren evaluación

Estudio	Población y diseño	Resultado principal	Limitación interpretativa
Schütz et al. 2026	3 estudios clínicos de CoQ10 más 2 estudios de maduración in vitro	Señal favorable de nacido vivo en baja respuesta; hallazgos de maduración y aneuploidía en laboratorio	Base de evidencia pequeña y seleccionada; la exposición en medio de cultivo no establece eficacia oral

Nota. Entre paréntesis se presentan intervalos de confianza del 95%. OR = odds ratio. Estas síntesis se solapan en los estudios subyacentes y no deben tratarse como replicaciones independientes. «CoQ10» no identifica una formulación validada de ubiquinol.

La farmacocinética del ubiquinol no establece superioridad reproductiva

Debido a que el ubiquinol es la forma reducida, a menudo se posiciona como intrínsecamente superior a la ubiquinona. La cuestión clínica es más exigente. En un estudio cruzado con 14 voluntarios sanos, López-Lluch et al. (2019) compararon siete formulaciones de CoQ10 de 100 mg. La absorción dependió de los lípidos transportadores y de la solubilización, y entre las formulaciones con una exposición favorable había tanto ubiquinona como ubiquinol. El estudio respalda prestar atención al sistema completo de administración y no seleccionar únicamente por la forma redox.

Una afirmación de superioridad reproductiva requeriría una comparación directa de formulaciones adecuadamente caracterizadas, con exposiciones justificadas y desenlaces clínicos pertinentes. Una mayor área plasmática bajo la curva concentración-tiempo no demuestra una mayor llegada al ovario, una concentración folicular óptima ni una mejora del nacido vivo. A la inversa, la ausencia de tal comparación no implica que la formulación sea irrelevante; significa que la optimización farmacocinética y la eficacia reproductiva siguen siendo cuestiones de desarrollo diferentes.

Para un producto final de ubiquinol, las especificaciones útiles incluyen identidad, contenido, oxidación durante el almacenamiento, comportamiento de disolución o dispersión, composición del vehículo y estabilidad en el envase previsto. Si un ensayo utiliza un sistema específico de cápsula blanda, una mezcla en polvo que contenga los mismos miligramos declarados no es automáticamente un producto equivalente desde el punto de vista de la evidencia. Estos son criterios de desarrollo propuestos a partir del problema de formulación, no evidencia de que una tecnología concreta haya mejorado ya la fertilidad.

Duración de la dosis y tolerabilidad

El régimen de 600 mg/día durante 60 días descrito anteriormente es una exposición estudiada de CoQ10, no una dosis universalmente recomendada de ubiquinol. Los estudios existentes no definen una conversión validada entre formas redox para uso reproductivo. Tampoco establecen que toda paciente deba retrasar el tratamiento durante un periodo fijo de suplementación. La duración del pretratamiento debe evaluarse como parte de la intervención, incluido el coste de oportunidad derivado del aplazamiento.

NCCIH describe síntomas gastrointestinales e insomnio entre los posibles efectos adversos y señala interacciones con warfarina e insulina, así como una posible incompatibilidad con algunos tratamientos oncológicos. La tolerabilidad en un pequeño ensayo de infertilidad no equivale a seguridad establecida durante todo el embarazo. Por ello, la revisión de la medicación, el registro de acontecimientos adversos y un protocolo claro para la exposición después de la concepción deberían incorporarse a la investigación reproductiva, en lugar de asumirse a partir del uso general de suplementos (National Center for Complementary and Integrative Health [NCCIH], n.d.).

5 Probióticos y microbioma reproductivo

La justificación ecológica

El microbioma vaginal es un ecosistema y no un mero recuento de un único organismo. En mujeres en edad reproductiva, las comunidades muestran con frecuencia predominio de especies de *Lactobacillus*, pero la composición varía entre individuos y a lo largo del tiempo. El estudio fundacional de Ravel et al. (2011) identificó varios patrones comunitarios, incluidas comunidades dominadas por *Lactobacillus* y otras más diversas en mujeres asintomáticas. Por tanto, un patrón taxonómico debe interpretarse junto con los síntomas, el contexto del huésped y el desenlace clínico previsto; la diversidad por sí sola no constituye una definición universal de enfermedad.

Los lactobacilos pueden contribuir a un entorno local ácido mediante la producción de ácido láctico. En experimentos con células epiteliales, Hearps et al. (2017) demostraron efectos antiinflamatorios del ácido láctico en condiciones ácidas definidas, incluido un aumento del antagonista del receptor de interleucina-1 y la supresión de determinados mediadores inflamatorios. Esto respalda un mecanismo mucoso plausible. No demuestra que todas las cepas de *Lactobacillus* tengan la misma actividad, que reducir simplemente el pH vaginal mejore la implantación o que la exposición experimental al ácido sea equivalente a administrar un probiótico.

La investigación mecanística debería distinguir presencia, viabilidad, persistencia y función. La detección de ADN bacteriano administrado no demuestra una colonización duradera. El aumento de la abundancia relativa puede resultar de la expansión del organismo diana, la disminución de competidores o cambios en la biomasa microbiana total. La producción de metabolitos y la respuesta del huésped pueden, por tanto, aportar información no captada únicamente por la taxonomía. Estas distinciones son especialmente importantes cuando se propone que un producto actúe en un lugar diferente de aquel en el que se administra.

Las intervenciones orales, vaginales y endometriales plantean preguntas diferentes

Un probiótico oral debe sobrevivir a la fabricación, el almacenamiento y el tránsito gastrointestinal antes de poder considerar cualquier efecto reproductivo distal propuesto. Un producto vaginal crea una exposición local más directa, pero introduce cuestiones de formulación, retención y tolerabilidad mucosa. No puede presumirse que ninguna de las dos vías sea superior para la fertilidad sin evidencia comparativa. Los estudios de productos orales y vaginales deberían estratificarse y no tratarse como demostraciones intercambiables de un efecto de clase.

El endometrio plantea un reto analítico adicional porque las muestras pueden contener una biomasa microbiana baja y adquirir material durante la recogida transcervical. Moreno et al. (2022) examinaron líquido endometrial y muestras de biopsia en una cohorte prospectiva multicéntrica de 342 mujeres sometidas a reproducción asistida e identificaron asociaciones entre la composición microbiana y los resultados reproductivos. Esto respalda la investigación de biomarcadores, pero una asociación observacional no demuestra que la erradicación dirigida o la suplementación mejoren la probabilidad de nacido vivo.

Para un ensayo endometrial, la validez analítica exige prestar atención a los controles de muestreo, la contaminación de reactivos, la biomasa y la reproducibilidad. La validez clínica pregunta si el resultado predice un desenlace en una población independiente. La utilidad clínica pregunta si modificar el tratamiento de acuerdo con ese resultado mejora los desenlaces frente a la atención habitual. Son requisitos de evidencia consecutivos. Una prueba comercialmente disponible puede

cumplir algunos sin cumplirlos todos, y una asociación predictiva por sí sola no puede justificar un tratamiento rutinario con antibióticos o probióticos.

Las recomendaciones de ESHRE sobre fallo recurrente de implantación no aconsejan realizar de rutina perfiles del microbioma uterino o vaginal. La limitación se refiere a la preparación para la práctica clínica, no a negar que las relaciones huésped-microbio puedan ser importantes. Deja espacio para investigación controlada, al tiempo que desaconseja asumir que un informe de secuenciación identifica necesariamente una causa tratable del fallo de implantación (European Society of Human Reproduction and Embryology [ESHRE], 2023).

La evidencia aleatorizada es heterogénea

Jepsen et al. (2022) aleatorizaron a 74 mujeres con microbiota vaginal desfavorable antes del tratamiento de fertilidad a una preparación vaginal de 10 días que contenía *L. gasseri* y *L. rhamnosus* o placebo. La mejoría de la microbiota se produjo en el 28,9% y el 40,0%, respectivamente, con una razón de riesgos (RR) de 0,72 (IC del 95%: 0,38-1,38). El producto seleccionado no mejoró su desenlace microbiológico primario. El resultado también pone de relieve la variación espontánea, que un estudio no controlado antes-después podría atribuir erróneamente al tratamiento.

Por el contrario, Jafari et al. (2026) aleatorizaron a 156 mujeres antes de una transferencia de embriones congelados a un simbiótico vaginal de 30 días o a control, y analizaron a 153 participantes que completaron el estudio. El embarazo clínico fue del 42,9% frente al 27,6% ($p = 0,048$), mientras que las diferencias en embarazo evolutivo e implantación no fueron estadísticamente significativas. El estudio monocéntrico se registró retrospectivamente y su tamaño se basó en un desenlace microbiológico, no en nacido vivo. Las diferencias en cultivos vaginales y uterinos tampoco fueron estadísticamente significativas, lo que limita la confirmación de la vía microbiana propuesta.

La diferencia observada en embarazo clínico en ese ensayo es de aproximadamente 15 puntos porcentuales, calculados a partir de las proporciones comunicadas. Se trata de una señal potencialmente relevante, pero no debería presentarse como un beneficio absoluto reproducible para cualquier producto vaginal. Un resultado próximo al umbral convencional de significación, entre varios desenlaces y sin una replicación con potencia estadística para nacido vivo, se utiliza mejor para diseñar un ensayo confirmatorio.

La síntesis de 2026 y sus implicaciones

Moradi et al. (2026) sintetizaron 16 estudios aleatorizados y observacionales con 2.339 mujeres. Los probióticos orales se asociaron con mayor embarazo bioquímico (RR 1,27; IC del 95%: 1,01-1,60), embarazo clínico (RR 1,71; IC del 95%: 1,01-2,91) y nacido vivo (RR 1,24; IC del 95%: 1,01-1,51). Para la administración vaginal, el hallazgo agrupado significativo fue un menor riesgo de aborto espontáneo (RR 0,57; IC del 95%: 0,38-0,84). Los autores calificaron la certeza como baja o muy baja.

Esta síntesis hace inexacta una afirmación general de que los probióticos «no tienen evidencia» de beneficio reproductivo. Sin embargo, no establece una intervención probiótica universalmente eficaz. La evidencia combinada incluye distintos diseños de estudio, poblaciones y preparados, y el intervalo de nacido vivo por vía oral se sitúa cerca del valor nulo en su límite inferior. La búsqueda

terminó en diciembre de 2025, por lo que el posterior ensayo de Jafari debe considerarse una actualización independiente y no asumirse como parte de la estimación agrupada.

Tabla 4 Estudios seleccionados de probióticos y simbióticos relevantes para la salud reproductiva

Estudio y contexto	Diseño o intervención	Hallazgo	Significado clínico
Jepsen et al. 2022; antes del tratamiento de fertilidad	74 aleatorizadas; lactobacilos vaginales durante 10 días	Mejoría de la microbiota RR 0,72 (0,38-1,38)	No se demostró beneficio para el desenlace microbiológico seleccionado
Jafari et al. 2026; antes de transferencia congelada	156 aleatorizadas; simbiótico vaginal durante 30 días	Embarazo clínico 42,9% frente a 27,6%; p = 0,048	Señal positiva; análisis de quienes completaron; sin potencia para nacido vivo
Moradi et al. 2026; síntesis en infertilidad	16 estudios aleatorizados y observacionales; 2.339 mujeres	Nacido vivo oral RR 1,24 (1,01-1,51); aborto espontáneo vaginal RR 0,57 (0,38-0,84)	Certeza baja o muy baja; importan la vía y el preparado
Ravel et al. 2025; ecología vaginal	Estudio aleatorizado de un simbiótico con <i>L. crispatus</i>	Desplazamiento hacia predominio de <i>L. crispatus</i> en un subgrupo definido al inicio	Evidencia de actividad ecológica; sin desenlace de fertilidad
Cohen et al. 2020; vaginosis recurrente	228 aleatorizadas; Lactin-V después de metronidazol	Recurrencia a 12 semanas: 30% frente a 45%	Beneficio específico del producto sobre vaginosis; no es un ensayo de infertilidad
van Haren et al. 2025; ProVag	Protocolo de estudio aleatorizado con probiótico oral	Evaluación seriada planificada de la microbiota vaginal	Publicación de protocolo; sin resultados de eficacia

Nota. Entre paréntesis se presentan intervalos de confianza del 95%. RR = razón de riesgos. Un resultado positivo para un producto, vía o indicación no puede atribuirse a otros preparados únicamente por compartir género o especie.

Los nuevos productos pueden demostrar actividad ecológica sin demostrar beneficio sobre la fertilidad

Ravel et al. (2025) investigaron un simbiótico vaginal multicepa basado en *L. crispatus* en un estudio aleatorizado controlado con placebo y con distintos componentes de formulación. Entre las participantes con una comunidad inicialmente no dominada por *L. crispatus*, una formulación en comprimido produjo un marcado desplazamiento hacia el predominio de *L. crispatus*. El estudio incluyó mujeres fuera de una población con intención de embarazo y midió desenlaces del microbioma. Su aportación es, por tanto, evidencia de modificación ecológica mediante un preparado caracterizado, no evidencia de mejora de la concepción o del nacido vivo.

De forma similar, el ensayo Lactin-V demostró que un producto específico con *L. crispatus* podía reducir la recurrencia de la vaginosis bacteriana tras tratamiento con metronidazol: la recurrencia a las 12 semanas fue del 30% con el producto y del 45% con placebo. Fue un resultado clínico importante y específico del producto en una indicación diferente (Cohen et al., 2020). Prevenir la vaginosis recurrente puede ser valioso por sí mismo, pero la magnitud de ese efecto no puede trasladarse a una afirmación sobre infertilidad.

La publicación ProVag describe un protocolo aleatorizado y controlado con placebo que evalúa probióticos orales y la composición de la microbiota vaginal en mujeres sometidas a reproducción médicamente asistida. Constituye evidencia útil sobre la dirección de la investigación actual, incluido el muestreo seriado, pero no comunica resultados de eficacia (van Haren et al., 2025). Los

protocolos deberían seguirse hasta sus publicaciones finales y no contabilizarse junto con ensayos positivos.

Identidad de la cepa y significado del producto final

Para el desarrollo de productos, un probiótico debería especificarse a nivel de cepa, conservando la combinación estudiada, la vía, la dosis viable, la pauta y la matriz de administración. Un recuento total elevado de unidades formadoras de colonias no puede sustituir la evidencia específica de cepa. Los recuentos viables deberían seguir siendo significativos al final de la vida útil, no solo en el momento de fabricación. La estabilidad, los ensayos de contaminantes, la trazabilidad de las cepas y la tolerabilidad mucosa o gastrointestinal son necesarias para interpretar el rendimiento clínico.

En los simbióticos, añadir un sustrato crea una variable mecánica adicional. El sustrato puede influir en el crecimiento microbiano, la retención o la ecología local, pero la sinergia debe demostrarse en lugar de inferirse a partir de la lista de ingredientes. Un diseño que compare el microorganismo, el sustrato, la combinación y un control apropiado puede ayudar a identificar si la combinación aporta más que cualquiera de los componentes por separado. Sin un diseño de este tipo, un resultado positivo respalda el preparado probado en su conjunto, no un mecanismo sinérgico verificado de forma independiente.

6 Direcciones emergentes más allá de los tres ingredientes principales

Fenotipo metabólico e inositol en el SOP

El avance hacia una suplementación específica del fenotipo es científicamente más prometedor que tratar cada diagnóstico de infertilidad como si fuera un déficit nutricional. En el SOP, la relación entre disfunción metabólica y ovulación ha estimulado el interés por productos que contienen inositol. No obstante, la guía internacional de 2023 clasifica el inositol como terapia experimental para la infertilidad en mujeres con SOP porque la evidencia sobre ovulación, embarazo clínico y nacido vivo es limitada e incierta. No establece una forma, dosis o proporción de combinación óptimas para uso reproductivo (ASRM, 2023).

Para el desarrollo, esto significa que un desenlace relacionado con la insulina o un desenlace bioquímico puede ayudar a caracterizar la actividad, pero no debería promocionarse como equivalente a restaurar la fertilidad. Una proporción comercializada puede ser una especificación de fabricación sin constituir un óptimo clínicamente validado. Los ensayos deberían definir el fenotipo de SOP, el tratamiento de base y el desenlace reproductivo antes de interpretar un subgrupo como una población probablemente respondedora.

Vitamina D y diferencia entre corregir el estado y mejorar la FIV

La vitamina D ofrece un caso útil para poner a prueba los límites de la inferencia observacional. En el ensayo SUNDRO, 630 mujeres con niveles bajos de vitamina D sometidas a FIV fueron aleatorizadas a una única dosis oral de 600.000 UI o placebo. El embarazo clínico se produjo en el 37% y el 40%, respectivamente, con una RR de 0,91 (IC del 95%: 0,75-1,11). Este régimen no mejoró el desenlace primario (Somigliana et al., 2021).

El resultado no implica que deba ignorarse la deficiencia de vitamina D ni que todas las estrategias de dosificación hayan quedado refutadas. Demuestra que corregir o aumentar un biomarcador mediante una intervención no mejora necesariamente el éxito de la FIV. El bolo extremadamente

alto utilizado de forma experimental no debería convertirse en una recomendación para consumidores.

Un gran ensayo de 2026 aporta evidencia para una pauta y población diferentes. Hu et al. aleatorizaron a 876 mujeres con SOP en 24 centros de fertilidad a 4.000 UI diarias de vitamina D o placebo durante un máximo de 90 días antes de la FIV. En la población modificada por intención de tratar de 865 mujeres, el nacido vivo tras la primera transferencia se produjo en el 52,0% frente al 50,2% (RR ajustada 1,03; IC del 95%: 0,91-1,18), pese a un aumento sustancial de la 25-hidroxivitamina D circulante. El ensayo no demostró un beneficio sobre nacido vivo para este régimen y esta población (Hu et al., 2026). Constituye un ejemplo contemporáneo de por qué una intervención bioquímica exitosa puede dejar inalterado el desenlace reproductivo primario.

La nutrición de precisión requiere utilidad clínica demostrada

Una estrategia racional de personalización comienza por factores capaces de modificar una decisión concreta: patrón dietético, estado nutricional basal cuando esté clínicamente indicado, malabsorción, uso de medicamentos, edad, diagnóstico e itinerario terapéutico. Una prueba es útil cuando su resultado identifica una intervención que mejora un desenlace significativo. La realización repetida de pruebas que únicamente modifica una suscripción a suplementos no equivale a utilidad clínica demostrada.

Los ensayos futuros podrían preespecificar estratos de estado nutricional, comparar una estrategia de corrección dirigida con la atención preconcepcional estándar y medir tanto desenlaces nutricionales como reproductivos. Esto permitiría distinguir el beneficio en participantes con deficiencia de la ausencia de beneficio adicional en participantes con estado adecuado. También evitaría promedios engañosos creados al agrupar grupos con restricciones biológicas diferentes. Estos diseños son propuestas para una investigación más sólida, no evidencia de que exista actualmente un algoritmo plenamente validado de suplementación personalizada para la fertilidad.

Direccionamiento mitocondrial e ingeniería microbiana

Las tecnologías emergentes más útiles son aquellas que resuelven un problema traslacional medible. Para la CoQ10, mejorar la dispersión o la protección frente a la oxidación puede hacer más consistente la exposición. En preparados vaginales, el tiempo de residencia y el mantenimiento de organismos viables pueden influir en la actividad ecológica. Para el folato, la estabilidad y la administración precisa de una fuente definida siguen siendo centrales. Estas mejoras tecnológicas deberían demostrarse primero analítica y farmacológicamente y, después, conectarse con desenlaces reproductivos cuando se pretendan tales afirmaciones.

Los productos microbianos de nueva generación también crean oportunidades para ir más allá de listas genéricas de especies y avanzar hacia cepas caracterizadas, rasgos funcionales y consorcios definidos. La investigación debería preguntar si una función específica persiste en el huésped y si media un beneficio clínico. Los postbióticos y los metabolitos microbianos plantean preguntas relacionadas, pero constituyen intervenciones distintas; su evidencia no puede tomarse automáticamente de ensayos con microorganismos vivos. El principio general es que la innovación en mecanismo o administración amplía la agenda de investigación sin reducir el umbral de evidencia necesario para una afirmación sobre fertilidad.

7 Calidad de la formulación y seguridad a lo largo del itinerario reproductivo

La mezcla constituye una intervención propia

Una formulación que contenga folato, ubiquinol y microorganismos no hereda automáticamente los resultados comunicados para sus componentes individuales. Puede aportar dosis diferentes, modificar la estabilidad o la tolerancia e introducir una carga de adherencia. Además, las poblaciones que respaldan cada ingrediente pueden no coincidir. Un producto ensamblado a partir de una intervención para prevenir defectos del tubo neural, un estudio de FIV en baja respuesta y un ensayo sobre recurrencia de vaginosis no ha sido por ello estudiado en ninguna población de fertilidad coherente.

El programa de desarrollo debería definir un único uso previsto antes de seleccionar los ingredientes. Si el objetivo es la adecuación nutricional durante la preparación para el embarazo, son centrales la calidad analítica y el aporte de nutrientes alineado con la evidencia. Si el objetivo es aumentar el nacido vivo acumulado en un grupo definido de infertilidad, el producto final requiere un ensayo reproductivo. Si el objetivo es un efecto microbiológico local, la formulación y la vía deben ser apropiadas para ese lugar, y la afirmación debe permanecer vinculada al resultado medido.

Por tanto, un dossier de evidencia debería vincular cada afirmación propuesta con la preparación exacta y el desenlace que la respaldan. También debería identificar los pasos que siguen siendo inferenciales. Este enfoque no prohíbe desarrollar combinaciones; convierte la pregunta de desarrollo en algo comprobable y evita que una mezcla de evidencias no relacionadas parezca más sólida que sus componentes.

La exposición cambia cuando comienza el embarazo

El uso preconcepcional, la estimulación ovárica, el periodo periimplantacional y el embarazo establecido son escenarios de exposición diferentes. Un ensayo de infertilidad que suspenda un suplemento en la punción no puede establecer la seguridad de un uso continuado durante toda la gestación. Del mismo modo, un requerimiento prenatal de nutrientes no justifica mantener todos los complementos experimentales después de la concepción. Los ensayos y protocolos clínicos deberían indicar cuándo comienza el producto, cuándo se suspende y qué ocurre si el embarazo se produce antes de lo previsto.

Los acontecimientos adversos deberían incluir síntomas, interrupción del tratamiento, interacciones farmacológicas y resultados del embarazo, con un seguimiento apropiado. La ausencia de acontecimientos graves en un estudio pequeño puede ser tranquilizadora respecto de toxicidad frecuente a corto plazo, pero no permite excluir daños raros. Para los consumidores, la exposición total derivada de productos solapados constituye un problema práctico, especialmente cuando los mismos nutrientes aparecen bajo nombres de ingredientes de marca diferentes.

Tabla 5 Aplicación según el contexto reproductivo

Contexto	Papel alineado con la evidencia	Principal cuestión no resuelta	Prioridad práctica
----------	---------------------------------	--------------------------------	--------------------

Contexto	Papel alineado con la evidencia	Principal cuestión no resuelta	Prioridad práctica
Preparación para el embarazo	Prevención establecida con ácido fólico; adecuación nutricional	Si ingredientes adicionales mejoran la concepción en mujeres con estado nutricional adecuado	Revisar dieta y suplementos solapados
Variante común de MTHFR	El ácido fólico estándar sigue siendo biológicamente utilizable	Utilidad clínica de la sustitución guiada por genotipo	Evitar asumir que un genotipo constituye un diagnóstico de infertilidad
Reserva disminuida o baja respuesta a FIV	La CoQ10 es un complemento plausible en investigación	Beneficio reproducible sobre nacido vivo acumulado y formulación óptima	No retrasar la evaluación o el tratamiento indicados
Microbiota desfavorable o fallo recurrente de transferencia	Investigación microbiana específica de producto	Si una intervención guiada por pruebas mejora el nacido vivo	Separar síntomas, hallazgos analíticos y afirmaciones terapéuticas
SOP y problemas metabólicos	Atención específica del fenotipo; el inositol sigue siendo experimental para infertilidad	Qué subgrupo se beneficia de un complemento definido	Medir desenlaces reproductivos más allá de marcadores metabólicos
Embarazo tras exposición a un complemento	Reevaluar el régimen de suplementación	Seguridad de continuar la exposición a complementos experimentales	Utilizar un protocolo definido de inicio y suspensión

Nota. Síntesis clínica informada por ASRM (2022, 2023), CDC (2026), ESHRE (2023), USPSTF (2023) y los ensayos analizados en el texto. Esta matriz no constituye un algoritmo de prescripción.

8 Implicaciones europeas para la comunicación científica y comercial

El marco europeo separa la posibilidad de utilizar un ingrediente de la posibilidad de formular una declaración de propiedades saludables sobre él. El Reglamento (CE) n.º 1924/2006 regula las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. El Reglamento (UE) n.º 1169/2011 prohíbe atribuir a los alimentos propiedades de prevención, tratamiento o curación de enfermedades humanas, sin perjuicio del marco jurídico específico para las declaraciones autorizadas de reducción del riesgo de enfermedad. Por tanto, una publicación científica utilizada en promoción comercial puede adquirir una relevancia regulatoria que trasciende su contenido académico (European Parliament & Council of the European Union, 2006, 2011).

El Reglamento (UE) n.º 432/2012 incluye declaraciones autorizadas relativas al folato y el crecimiento de los tejidos maternos durante el embarazo, así como al zinc y la fertilidad y reproducción normales, sujetas a sus condiciones de uso. Estas declaraciones no demuestran que una mezcla concreta aumente las tasas de embarazo. Una declaración vinculada al zinc no puede trasladarse al ubiquinol o a los probióticos simplemente porque todos estén presentes en la misma cápsula (European Commission, 2012).

El Reglamento (UE) n.º 1135/2014 autoriza una declaración específica que vincula el ácido fólico suplementario, el estado materno de folato y el riesgo de defectos del tubo neural. Sus condiciones incluyen una porción diaria que aporte al menos 400 µg de ácido fólico e información sobre su utilización desde, al menos, un mes antes y hasta tres meses después de la concepción en la

población diana especificada. Deben respetarse el contexto completo autorizado y las condiciones generales aplicables a las declaraciones de reducción del riesgo; la declaración no constituye una garantía de que se vaya a prevenir un defecto (European Commission, 2014).

Un desarrollo de ingrediente relevante para el trabajo actual de formulación es el Reglamento (UE) 2025/2224, que añade la sal monosódica del ácido L-5-metiltetrahidrofólico a las fuentes contempladas por la legislación que modifica. Se trata de una novedad en la autorización de fuentes, no de un hallazgo que demuestre que el ingrediente trate la infertilidad o sea clínicamente superior para lograr un nacido vivo. Otras condiciones aplicables, incluidas las relativas al estatuto jurídico y al uso del ingrediente, siguen siendo cuestiones independientes (European Commission, 2025).

Para la comunicación científica, la unidad defendible es la proposición completa: ingrediente, población, desenlace e incertidumbre. «Asociado con una mayor tasa de embarazo clínico en un estudio seleccionado» es diferente de «aumenta la fertilidad». El nombre del producto, los elementos gráficos y la ubicación que rodean a una frase pueden modificar la impresión incluso cuando las frases individuales sean técnicamente correctas. Por ello, un dossier científico sólido y una comunicación al consumidor jurídicamente apropiada requieren revisiones relacionadas, pero distintas.

9 Prioridades para la próxima generación de ensayos

Diseñar en torno a la decisión clínica

Un ensayo confirmatorio de CoQ10 debería reclutar una población preespecificada según respuesta ovárica, comparar una formulación fija y caracterizada con un control apropiado e incluir en el análisis a todas las mujeres aleatorizadas. Si la pregunta es la superioridad del ubiquinol, el comparador debería ser un producto de ubiquinona bien formulado y con una estrategia de exposición justificada. Medir concentraciones plasmáticas y en líquido folicular puede investigar la llegada del compuesto, pero el nacido vivo acumulado debería determinar la conclusión reproductiva cuando esa sea la afirmación prevista.

Un ensayo de probióticos debería especificar la identidad de la cepa, la dosis viable, la vía, la formulación y el tratamiento de base. La caracterización microbiana basal puede respaldar un análisis de subgrupos planificado, siempre que no se convierta en una búsqueda post hoc de un perfil favorable. El muestreo repetido debería distinguir detección inmediata de persistencia, mientras que el seguimiento clínico debería prolongarse más allá de una prueba de embarazo positiva. El personal de laboratorio y los evaluadores de resultados deberían permanecer cegados cuando sea factible, y deberían registrarse los antibióticos concomitantes, los tratamientos vaginales y los protocolos de transferencia embrionaria.

Para el folato, las comparaciones éticas deberían preservar la prevención establecida. Los ensayos pueden investigar diferencias clínicamente relevantes entre estrategias alineadas con la evidencia, pero no deberían retirar el ácido fólico recomendado simplemente para generar un contraste con placebo. Los desenlaces de fertilidad, los biomarcadores nutricionales y los resultados del desarrollo deberían especificarse por separado. Dado que los defectos del tubo neural son poco frecuentes, un ensayo pequeño de fertilidad no puede establecer una eficacia preventiva equivalente entre formas de folato.

Hacer que el resultado sea utilizable

El registro prospectivo debería preceder al reclutamiento e incluir el desenlace primario, el denominador, el plan de análisis y los principales subgrupos. Los cálculos del tamaño muestral deberían utilizar una diferencia clínicamente significativa y no la medida de laboratorio más sensible. La comunicación de resultados debería incluir tasas absolutas de eventos, estimaciones relativas, intervalos de confianza, retiradas, adherencia y todos los desenlaces preespecificados. Los hallazgos negativos son necesarios para distinguir un efecto terapéutico real de la visibilidad selectiva de experimentos exitosos.

Los productos combinados merecen diseños capaces de identificar la contribución de sus componentes. Un estudio factorial puede evaluar componentes e interacciones cuando sea factible; un ensayo pragmático del producto completo puede establecer la efectividad global, pero no aislará qué ingrediente la produjo. Cualquiera de estos diseños es más informativo que atribuir el resultado de una mezcla a un componente preferido sin una comparación apropiada.

También deberían incluirse desenlaces económicos y centrados en la paciente. Un efecto biológico modesto puede ser valioso si es barato, bien tolerado y se consigue sin retrasar el tratamiento; el mismo efecto puede resultar poco atractivo si exige pruebas costosas o aplazamientos. Por ello, los ensayos deberían registrar la carga del tratamiento, el abandono y las consecuencias relacionadas con el tiempo junto con los desenlaces reproductivos. Estas medidas hacen que la evidencia sea más pertinente para decisiones reales y no solo para el posicionamiento del producto.

10 Integración clínica y conclusiones

La suplementación debe integrarse en un itinerario de atención reproductiva que aborde el diagnóstico y los tiempos. ASRM aconseja evaluación tras 12 meses sin concepción en mujeres menores de 35 años y tras seis meses a partir de los 35, con evaluación más temprana cuando la historia clínica lo indique. Un periodo de suplementación no debería convertirse en requisito previo para esa evaluación (ASRM, 2022). El contexto reproductivo también incluye factores espermáticos, anatomía y variables específicas del tratamiento, por lo que el fracaso para concebir no debería atribuirse a un régimen materno de suplementación insuficientemente elaborado.

La evidencia respalda una conclusión diferenciada. El ácido fólico está establecido para la prevención periconcepcional de defectos del tubo neural. El metilfolato puede mejorar el estado del folato, pero los hallazgos de biomarcadores y las variantes comunes de MTHFR no establecen una ventaja reproductiva general sobre el ácido fólico. La CoQ10 tiene una justificación mitocondrial coherente y hallazgos clínicos alentadores en poblaciones seleccionadas con infertilidad, incluidos resultados favorables en síntesis recientes. La solidez y aplicabilidad de esos hallazgos siguen limitadas por el diseño de los estudios, el solapamiento de la evidencia y la heterogeneidad de los productos; la superioridad reproductiva directa del ubiquinol sigue sin resolverse.

Los probióticos y simbióticos han avanzado desde hipótesis ecológicas hasta estudios clínicos específicos de producto y señales reproductivas agrupadas de baja certeza. Su potencial debería evaluarse a nivel de cepa, vía, entorno del huésped y desenlace. Una modificación exitosa del microbioma vaginal o la prevención de la recurrencia de vaginosis no pueden, por sí solas, establecer una indicación para infertilidad. El desarrollo contemporáneo debería integrar precisión bioquímica, calidad de formulación y ensayos con potencia adecuada sobre desenlaces clínicamente significativos.

En el apoyo a la salud reproductiva, la innovación más creíble es una intervención bien definida cuyas afirmaciones se correspondan con su evidencia. La adecuación nutricional, la prevención establecida y los complementos experimentales para la fertilidad pueden tener cabida en la investigación y en la atención, siempre que sus objetivos y límites de evidencia permanezcan explícitos.

Contexto profesional

José Manuel López figura como Director Técnico de INTABIOTECH, lo que sitúa este artículo en un contexto profesional relacionado con ingredientes y complementos alimenticios. En esta revisión no se evalúa ni acredita ninguna formulación específica de INTABIOTECH. Las dosis experimentales se comunican para describir los estudios y no constituyen instrucciones de prescripción individualizadas.

Referencias

- American Society for Reproductive Medicine. (2022). Optimizing natural fertility: A committee opinion. <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/optimizing-natural-fertility-a-committee-opinion-2021/>
- American Society for Reproductive Medicine. (2023). Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. <https://integration.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/recommendations-from-the-2023-international-evidence-based-guideline-for-the-assessment-and-management-of-polycystic-ovary-syndrome/>
- Ben-Meir, A., Burstein, E., Borrego-Alvarez, A., Chong, J., Wong, E., Yavorska, T., Naranian, T., Chi, M., Wang, Y., Bentov, Y., Alexis, J., Meriano, J., Sung, H. K., Gasser, D. L., Moley, K. H., Hekimi, S., Casper, R. F., & Jurisicova, A. (2015). Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell*, 14(5), 887–895. <https://doi.org/10.1111/accel.12368>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024, May 15). About folic acid. <https://www.cdc.gov/folic-acid/about/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2026, July 16). MTHFR gene variant and folic acid facts. <https://www.cdc.gov/folic-acid/data-research/mthfr/index.html>
- Cohen, C. R., Wierzbicki, M. R., French, A. L., Morris, S., Newmann, S., Reno, H., Green, L., Miller, S., Powell, J., Parks, T., & Hemmerling, A. (2020). Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *The New England Journal of Medicine*, 382(20), 1906–1915. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915254>
- Czeizel, A. E., & Dudás, I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The New England Journal of Medicine*, 327(26), 1832–1835. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212243272602>
- Ducker, G. S., & Rabinowitz, J. D. (2017). One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, 25(1), 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). (2023). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate. *EFSA Journal*, 21(11), Article e8353. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8353>
- European Commission. (2012). Commission Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/432/oj>
- European Commission. (2014). Commission Regulation (EU) No 1135/2014 on the authorisation of a health claim made on foods and referring to the reduction of disease risk. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/1135/oj>
- European Commission. (2025). Commission Regulation (EU) 2025/2224 as regards monosodium salt of L-5-methyltetrahydrofolic acid as a source of folic acid. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2025/2224/oj>
- European Parliament & Council of the European Union. (2006). Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj>
- European Parliament & Council of the European Union. (2011). Regulation (EU) No 1169/2011 on the provision of food information to consumers. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj>
- European Society of Human Reproduction and Embryology. (2023). Recurrent implantation failure. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/RIF>
- Florou, P., Anagnostis, P., Theocharis, P., Chourdakis, M., & Goulis, D. G. (2020). Does coenzyme Q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(10), 2377–2387. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01906-3>
- Gaskins, A. J., Afeiche, M. C., Wright, D. L., Toth, T. L., Williams, P. L., Gillman, M. W., Hauser, R., & Chavarro, J. E. (2014). Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstetrics & Gynecology*, 124(4), 801–809. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000477>

- Hearps, A. C., Tyssen, D., Srbinovski, D., Bayigga, L., Diaz, D. J. D., Aldunate, M., Cone, R. A., Gugasyan, R., Anderson, D. J., & Tachedjian, G. (2017). Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition. *Mucosal Immunology*, 10(6), 1480–1490. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.27>
- Hu, K.-L., Liao, T., Wu, Q., Ma, X., Cao, Y., Tan, J., Tian, L., Wang, J., Yin, J., Liu, Y., Zhao, J., Zhao, S., Li, M., Cai, L., Liu, F.-T., Gan, K., Xu, Y., Wang, Y., Cai, J., . . . Zhang, D. (2026). Vitamin D supplementation before in vitro fertilisation in women with polycystic ovary syndrome: Multicentre, double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *BMJ*, 392, Article e087438. <https://doi.org/10.1136/bmj-2025-087438>
- Jafari, S., Jabarpour, M., Aleyasin, A., Talebian, M., Shabani Nashtaei, M., & Hosseini Mousa, S. (2026). Randomized clinical trial: The impact of vaginal synbiotic supplementation on the assisted reproductive technology (ART) outcomes and *Lactobacillus* status of genital tract in infertile women prior to frozen embryo transfer. *Middle East Fertility Society Journal*, 31, Article 35. <https://doi.org/10.1186/s43043-026-00306-4>
- Jepsen, I. E., Saxtorph, M. H., Englund, A. L. M., Petersen, K. B., Wissing, M. L. M., Hviid, T. V. F., & Macklon, N. (2022). Probiotic treatment with specific lactobacilli does not improve an unfavorable vaginal microbiota prior to fertility treatment—A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Frontiers in Endocrinology*, 13, Article 1057022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1057022>
- Lamers, Y., Prinz-Langenohl, R., Brämswig, S., & Pietrzik, K. (2006). Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(1), 156–161. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.156>
- Lin, G., Li, X., Jin Yie, S. L., & Xu, L. (2024). Clinical evidence of coenzyme Q10 pretreatment for women with diminished ovarian reserve undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 56(1), Article 2389469. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2389469>
- López-Lluch, G., Del Pozo-Cruz, J., Sánchez-Cuesta, A., Cortés-Rodríguez, A. B., & Navas, P. (2019). Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition*, 57, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.020>
- Moradi, M., Grieger, J. A., Tong, Y., & Heilbronn, L. K. (2026). Oral and vaginal probiotics and pregnancy outcomes in women with infertility: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 148(3), 352–364. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000006356>
- Moreno, I., Garcia-Grau, I., Perez-Villaroya, D., Gonzalez-Monfort, M., Bahçeci, M., Barrionuevo, M. J., Taguchi, S., Puente, E., Dimattina, M., Lim, M. W., Meneghini, G., Aubuchon, M., Leondires, M., Izquierdo, A., Perez-Olgati, M., Chavez, A., Seethram, K., Bau, D., Gomez, C., . . . Simon, C. (2022). Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*, 10, Article 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
- MRC Vitamin Study Research Group. (1991). Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet*, 338(8760), 131–137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1677062/>
- National Center for Complementary and Integrative Health. (n.d.). Coenzyme Q10. <https://www.nccih.nih.gov/health/coenzyme-q10>
- Office of Dietary Supplements. (2022). Folate: Fact sheet for health professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
- Office of Dietary Supplements. (2025, July 2). Vitamin B12: Fact sheet for health professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Suppl. 1), 4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- Ravel, J., Simmons, S., Greenwood Jaswa, E., Gottfried, S., Greene, M., Kellogg-Spadt, S., Gevers, D., & Harper, D. M. (2025). Impact of a multi-strain *L. crispatus*-based vaginal synbiotic on the vaginal microbiome: A randomized placebo-controlled trial. *npj Biofilms and Microbiomes*, 11, Article 158. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00788-6>
- Schütz, D., Lettorp, K. H., Olofsson, I. A., & Hoffmann, E. R. (2026). Effect of micronutrients on fertility and aneuploidy rates in human conceptions: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 52(2), Article 105261. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2025.105261>

- Showell, M. G., Mackenzie-Proctor, R., Jordan, V., & Hart, R. J. (2020). Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8), Article CD007807. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007807.pub4> Editorial integrity note dated March 5, 2026, consulted September 9, 2026.
- Somigliana, E., Sarais, V., Reschini, M., Ferrari, S., Makieva, S., Cermisoni, G. C., Paffoni, A., Papaleo, E., & Vigano, P. (2021). Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: The SUNDRO randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(3), 283.e1–283.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.234>
- U.S. Preventive Services Task Force. (2023, August 1). Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: Preventive medication. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/folic-acid-for-the-prevention-of-neural-tube-defects-preventive-medication>
- van Haren, A., Morre, S. A., Stolaki, M., de Jonge, J., Stevens Brentjens, L., & van Golde, R. (2025). ProVag: The effect of oral probiotics on the vaginal microbiota composition in women receiving medical assisted reproduction in a Dutch fertility clinic—Protocol of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMJ Open*, 15(7), Article e096959. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-096959>
- Xu, Y., Nisenblat, V., Lu, C., Li, R., Qiao, J., Zhen, X., & Wang, S. (2018). Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: A randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, Article 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>