

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“FACTORES ASOCIADOS CON DESENLACES REPRODUCTIVOS
FAVORABLES CON EL USO DE HIDROXICLOROQUINA COMO
INMUNOMODULADOR EN MUJERES CON PÉRDIDA GESTACIONAL
RECURRENTE Y FALLA DE IMPLANTACIÓN”**

POR:

DRA. STEPHANY PRISCILA ZAMBRANO TERRAZAS

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

FEBRERO 2026



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis "**Factores asociados con desenlaces reproductivos favorables con el uso de hidroxycloroquina como inmunomodulador en mujeres con pérdida gestacional recurrente y falla de implantación**" que presenta Stephany Priscila Zambrano Terrazas, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Biología de la Reproducción Humana ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

Dr. Oscar Aguirre Barrera
Encargado del Despacho de la Secretaria de
Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

Dr. Said Alejandro De La Cruz Rey
Jefe(a) de Enseñanza
Hospital Star Medica Chihuahua

Dr. Jaime Arturo Escárcega
Preciado
Profesor Titular de la
Especialidad Biología de la
reproducción humana.
Gestare Star Medica

Dr. Jaime Arturo Escárcega
Preciado
Director(a) de Tesis
Gestare Star Medica

Dr. Jaime Arturo Escárcega
Preciado Asesor(a).
Gestare Star Medica

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

RESUMEN

Antecedentes: La pérdida gestacional recurrente y la falla de implantación son escenarios clínicos complejos en los que se han propuesto alteraciones inmunológicas subclínicas del microambiente endometrial como posibles mecanismos fisiopatológicos. La hidroxicloroquina ha sido considerada una estrategia inmunomoduladora en este contexto; sin embargo, la evidencia clínica es limitada.

Objetivo: Determinar factores asociados con desenlaces reproductivos favorables en mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación tratadas con hidroxicloroquina.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva, que incluyó 29 pacientes tratadas con hidroxicloroquina (200 mg cada 12 horas) en un centro de reproducción humana de tercer nivel. Se analizaron variables clínicas, somatométricas, hormonales y reproductivas. El análisis estadístico se realizó mediante prueba exacta de Fisher y prueba t robusta de Yuen–Welch.

Resultados: El 62.1% de las pacientes presentó un desenlace reproductivo positivo. La edad materna fue significativamente menor y el número de complejos cúmulo–ovocito y de ovocitos en metafase II fue mayor en los eventos con desenlace positivo. No se identificaron asociaciones significativas con otras variables analizadas.

Conclusión: No se identificaron factores consistentemente asociados con desenlaces reproductivos favorables en mujeres tratadas con hidroxicloroquina, lo que subraya la naturaleza multifactorial del fracaso reproductivo temprano.

Palabras clave: *Resultados de embarazo; Endometrio; Tolerancia inmunológica; Técnicas de reproducción asistida.*

ABSTRACT

Background: Recurrent pregnancy loss and implantation failure are complex clinical conditions in which subclinical immunological alterations of the endometrial microenvironment have been proposed as relevant mechanisms. Hydroxychloroquine has been considered a potential immunomodulatory strategy; however, clinical evidence remains limited.

Objective: To identify factors associated with favorable reproductive outcomes in women with recurrent pregnancy loss and/or implantation failure treated with hydroxychloroquine.

Materials and Methods: An observational, descriptive, retrospective cohort study was conducted including 29 patients treated with hydroxychloroquine (200 mg every 12 hours) at a tertiary reproductive center. Clinical, anthropometric, hormonal, and reproductive variables were analyzed. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test and the robust Yuen–Welch t test.

Results: Favorable reproductive outcomes were observed in 62.1% of patients. Maternal age was significantly lower, and the number of cumulus–oocyte complexes and metaphase II oocytes was higher in events with favorable outcomes. No significant associations were found with other variables.

Conclusion: No factors were consistently associated with favorable reproductive outcomes in women treated with hydroxychloroquine, highlighting the multifactorial nature of early reproductive failure.

Keywords: *Pregnancy Outcome; Endometrium; Immune Tolerance; Assisted Reproductive Techniques.*

09 DE FEBRERO DEL 2025
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA
ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE TESIS

DRA. STEPHANY PRISCILA ZAMBRANO TERRAZAS:
RESIDENTE DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.

P R E S E N T E.-

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la tesis para titulación de la **Dra. Stephany Priscila Zambrano Terrazas** residente de segundo año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulada **"FACTORES ASOCIADOS CON DESENLACES REPRODUCTIVOS FAVORABLES CON EL USO DE HIDROXICLOROQUINA COMO INMUNOMODULADOR EN MUJERES CON PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE Y FALLA DE IMPLANTACIÓN"**. Culminando su ciclo académico el 28 de febrero del 2026 sin adeudos en esta institución Centro de Fertilidad de Chihuahua, Gestare Star Médica

Sin más por el momento se expide la presenta para los fines que a la interesada convengan-



DR. JAIME A. ESCARCEGA PRECIADO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA



ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	1
MARCO CONCEPTUAL	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
JUSTIFICACIÓN	28
HIPÓTESIS	30
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
Tipo de estudio:	32
Diseño del estudio:	32
Población de estudio:	32
Lugar de realización:	32
CRITERIOS DE SELECCIÓN	32
TAMAÑO DE MUESTRA	33
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	35
CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
METODOLOGÍA OPERACIONAL.....	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
RESULTADOS.....	42
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	59



MARCO TEÓRICO

Inmunología de la implantación embrionaria y del embarazo temprano

Biológicamente, la reproducción humana no es un proceso eficiente. Una proporción considerable de los embriones no logra implantarse o se pierde en etapas muy tempranas, muchas veces antes de que el embarazo sea clínicamente reconocido (1). Diversos análisis han estimado que menos del 30–40 % de los embriones generados culminan en un nacimiento vivo, lo que subraya que la implantación embrionaria representa un evento crítico que depende de una interacción regulada entre el embrión y el endometrio materno, en la cual el sistema inmunológico desempeña un papel central (2).

Desde una perspectiva fisiopatológica, la implantación puede conceptualizarse como un proceso inflamatorio controlado, comparable a un mecanismo de “herida tisular transitoria”, que requiere una activación inicial de mediadores inflamatorios seguida de una rápida resolución y transición hacia un estado de tolerancia inmunológica. Mantener este equilibrio es fundamental, ya que permite que el trofoblasto induzca una remodelación endometrial sin provocar un daño excesivo al tejido ni rechazo inmunológico del embrión (1,3).

El embarazo no presenta un estado de inmunosupresión materna global, sino un proceso enérgico de equilibrio inmunológico. Durante la ventana de implantación, el endometrio presenta un microambiente inmunológico especializado que permite la implantación embrionaria, la remodelación tisular y la angiogénesis, manteniendo



simultáneamente mecanismos de defensa frente a agentes infecciosos (2,4). Este estado de equilibrio se logra mediante la coordinación entre elementos de la inmunidad innata y adaptativa, así como por una regulación precisa de la expresión y actividad de citocinas pro y antiinflamatorias (2–5).

La respuesta inflamatoria inicial que se relaciona con la implantación es fisiológica y necesaria. Citocinas como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), generadas en concentraciones reguladas, intervienen en la activación del endometrio, la degradación de la matriz extracelular y en la invasión trofoblástica (2,3). Estos mediadores facilitan la comunicación entre el embrión y el endometrio y contribuyen a la transformación decidual. No obstante, una inflamación persistente, exagerada o desregulada puede generar un microambiente endometrial hostil, alterando la expresión de moléculas de adhesión, comprometiendo la angiogénesis y reduciendo la receptividad endometrial (3–5).

Asimismo, una respuesta inmunológica deficiente puede resultar igualmente perjudicial. Una inflamación disfuncional inicial puede alterar la sincronización entre la respuesta del embrión y el endometrio, alterando la adhesión e invasión necesarias para una correcta implantación (1,4). Esto afirma que tanto una activación exagerada como la hipoactivación inmunológica pueden producir fracaso reproductivo.

Las investigaciones en los últimos años han demostrado que la falla de implantación y la pérdida gestacional recurrente comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con la alteración de este equilibrio inmunológico. Estudios moleculares han identificado disrupciones en las vías innata y adaptativa de la inmunidad, así como en la



producción, señalización y regulación de citocinas, inclusive en mujeres sin anomalías estructurales, endocrinas o genéticas (5,6–8). Estas observaciones nos han hecho replantearnos el concepto de pérdidas “inexplicadas”, dejando entrever que en un subgrupo de pacientes existen alteraciones inmunológicas que comúnmente pasan desapercibidas, pero que tienen grandes consecuencias clínicas (1,3).

En la práctica, el equilibrio entre inflamación controlada y tolerancia inmunológica parece ser un requisito indispensable para el establecimiento y mantenimiento del embarazo temprano, y su alteración puede traducirse en falla de implantación y pérdida gestacional recurrente.

El endometrio como regulador inmunológico y biosensor embrio-materno

El endometrio es un tejido dinámico que experimenta cambios en su morfología, función de manera cíclica en respuesta a las hormonas y a las señales embrionarias. Más allá de su función estructural como sitio de implantación, actualmente se reconoce al endometrio como un órgano inmunológico activo y un biosensor embrio-materno capaz de integrar señales endocrinas, inmunológicas y moleculares para discriminar embriones con adecuado potencial implantatorio y modular la respuesta materna en consecuencia (9,10). Esta capacidad resulta esencial para garantizar una implantación selectiva y un embarazo evolutivo.

A lo largo del ciclo menstrual, el endometrio pasa por estados inmunológicos diferenciados. Durante la fase proliferativa predomina un perfil inmunológico relativamente quiescente, caracterizado por una menor infiltración de células inmunes y una limitada producción de mediadores inflamatorios. En contraste, durante la fase



secretora y particularmente en la ventana de implantación, se observa un incremento significativo de células del sistema inmune innato y adaptativo, junto con una modulación específica de citocinas y quimiocinas que favorecen la receptividad endometrial ⁽¹¹⁾. Estos cambios reflejan una preparación activa del tejido para interactuar con el embrión.

Durante la ventana de implantación, el microambiente endometrial tiene una composición celular muy especializada. Se compone principalmente de células natural Killer uterinas (NKu), macrófagos deciduales, células dendríticas y una población reguladora de linfocitos T. Estas células no realizan funciones citotóxicas típicas, sino que regulan el microambiente tisular. Participan en procesos fundamentales como la remodelación vascular, la angiogénesis, la invasión trofoblástica y el mantenimiento de la homeostasis local ^(10,11). Su función coordinada asegura una respuesta inmunológica adecuada sin activar mecanismos de rechazo fetal.

La comunicación entre el endometrio y el embrión se lleva a cabo a través de una compleja red de señales bidireccionales que contienen exosomas, moléculas de adhesión celular, quimiocinas, factores de crecimiento y citocinas. El trofoblasto temprano emite señales moleculares que el epitelio, el estroma endometrial y las células inmunes detectan. Como resultado, se producen alteraciones en la expresión de los genes y en la organización de los tejidos del endometrio ^(9,11). Este proceso de comunicación resulta indispensable para sincronizar el desarrollo embrionario con el estado funcional del endometrio.

Desde esta perspectiva, el concepto de “endometrio receptivo” implica no solo una adecuada respuesta hormonal, sino también una capacidad inmunológica preservada para responder de manera apropiada a las señales embrionarias. Cuando este sistema de detección y modulación se encuentra alterado —ya sea por inflamación excesiva, señalización inmunológica deficiente o disfunción de las células reguladoras— el endometrio puede perder su capacidad de sostener la implantación, incluso en presencia de embriones morfológica y genéticamente competentes (11,12).

Diversos estudios han demostrado que alteraciones del microambiente inmunológico endometrial pueden estar presentes en mujeres con falla de implantación o pérdida gestacional recurrente sin otras causas identificables. Estas alteraciones incluyen desbalances en poblaciones celulares inmunes, cambios en la expresión de citocinas y disrupciones en las vías de señalización implicadas en la receptividad endometrial (9,11). Tales hallazgos refuerzan el papel del endometrio como un determinante crítico del éxito reproductivo y subrayan la importancia de considerar su función inmunológica en el estudio de la infertilidad inexplicada.

La comprensión del endometrio como un regulador inmunológico y un sensor entre la interfaz embrión – ambiente materno, ha permitido comprender que el fracaso de la implantación no siempre es consecuencia de una mala calidad embrionaria o alteraciones hormonales, sino que puede reflejar disfunciones sutiles en la capacidad del endometrio para responder a señales inmunológicas complejas. Este enfoque abrió la posibilidad de explorar estrategias orientadas a modular el microambiente endometrial en pacientes seleccionadas.



Células inmunes en la tolerancia de la interfaz materno-fetal

Células Natural Killer uterinas (uNK)

Las células uNK son la población predominante en el endometrio durante la fase secretora del ciclo menstrual y el primer trimestre del embarazo. A diferencia de las células NK periféricas, cuya función principal es la citotoxicidad frente a células infectadas o tumorales, las células uNK presentan un fenotipo y perfil funcional distintivos, caracterizados por una alta expresión del marcador CD56 y una baja o nula expresión de CD16, lo que se traduce en una actividad citotóxica limitada y una función predominantemente reguladora y secretora ⁽¹³⁾.

Esta especialización funcional permite que las células uNK desempeñen un papel central en la preparación del endometrio para la implantación y el establecimiento del embarazo temprano. Durante la ventana de implantación, estas células se acumulan en el estroma endometrial y posteriormente en la decidua, donde participan activamente en la remodelación del tejido y en la adaptación vascular necesaria para sostener el desarrollo embrionario inicial. Su presencia no se asocia a un efecto deletéreo, sino a un facilitador de la implantación cuando se encuentran reguladas ⁽¹⁴⁾. Más que actuar como células citotóxicas clásicas, su contribución parece depender del equilibrio entre activación y control local.

Una de las funciones más trascendentes es su contribución en la remodelación de la pared de las arterias espirales. Por efecto de la secreción de factores proangiogénicos y vasoactivos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento placentario (PLGF) y diversas angiopoyetinas, las células NK contribuyen a la transformación de estos vasos en arterias de baja resistencia y alto flujo, necesarias



para un flujo sanguíneo adecuado al sitio de implantación; evitar hipoxia tisular y favorecer la invasión trofoblástica (13,14).

Además, las células uNK interactúan de manera estrecha con el trofoblasto extraveloso, regulando su invasión a la decidua. Esta interacción está mediada por un sistema especializado de receptores inhibitorios y activadores, entre los que destacan los receptores tipo inmunoglobulina de las células NK (KIR, Killer Immunoglobulin-like Receptors) y sus ligandos expresados por el trofoblasto. La combinación específica de receptores KIR maternos y moléculas HLA (complejo mayor de histocompatibilidad, por sus siglas en inglés) fetales influye de manera directa en la magnitud de la respuesta funcional de las células uNK y, en consecuencia, en la profundidad y calidad de la invasión trofoblástica (13–15).

La adecuada señalización entre las células uNK y el trofoblasto permite mantener un equilibrio entre tolerancia inmunológica y vigilancia local. Sin embargo, alteraciones en este sistema de reconocimiento —ya sea por desbalances en la expresión de receptores KIR, variaciones en los ligandos fetales o disfunción funcional de las células uNK— pueden traducirse en una respuesta inmunológica inapropiada. Estas alteraciones se han asociado con defectos en la remodelación de las arterias espirales, invasión trofoblástica inadecuada y desenlaces reproductivos adversos, incluyendo falla de implantación y pérdida gestacional recurrente (13–15).

Múltiples investigaciones han evidenciado que no es el número absoluto de estas células lo que predispone al éxito reproductivo, sino su funcionalidad. La citotoxicidad, una desregulación en la producción de citocinas o una disminución en los factores



proangiogénicos puede producir un endometrio hostil, disminuyendo la receptividad endometrial (13–15).

Estos resultados generan la pregunta de si una evaluación aislada del número de células uNK, sin un análisis funcional adicional, brinda realmente datos clínicos significativos. Estudios moleculares han identificado subpoblaciones específicas de células NK deciduales especialmente tolerogénicas, las cuales modulan el microambiente inmunológico endometrial, permitiendo la invasión trofoblástica y la limitación de respuestas inflamatorias excesivas (14–16). La pérdida o disfunción de estas subpoblaciones especializadas podría contribuir a la ruptura del equilibrio inmunológico necesario para la implantación y el mantenimiento del embarazo temprano.

Además de los mecanismos mediados por la inmunidad innata, la tolerancia materno-fetal depende de manera crítica de la respuesta inmunológica adaptativa. Alteraciones en este sistema, aun cuando sean sutiles, pueden tener consecuencias clínicas relevantes en mujeres con falla de implantación y pérdida gestacional recurrente (17–19).

Linfocitos T reguladores (Treg) y su papel en el embarazo temprano

Los linfocitos Treg constituyen una de las poblaciones celulares más relevantes para el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia inmunológica materno-fetal. Estas células se caracterizan por la expresión de CD4, CD25 y el factor de transcripción FoxP3, y ejercen funciones inmunosupresoras activas que limitan la activación de respuestas potencialmente dañinas para el embrión semialogénico (17,18). Su presencia y



adecuada funcionalidad resultan indispensables para permitir la implantación embrionaria y el desarrollo del embarazo temprano.

Durante el embarazo, se ha documentado un incremento tanto en la proporción como en la actividad funcional de los linfocitos Treg, particularmente a nivel de la decidua y de la interfase materno-fetal. Esta expansión ocurre desde etapas muy tempranas de la gestación y se encuentra regulada por señales hormonales, antigénicas e inmunológicas propias del microambiente uterino. La progesterona, los antígenos fetales y diversas citocinas locales participan de manera coordinada en la inducción y mantenimiento del fenotipo regulador de estas células ⁽¹⁸⁾.

Desde un punto de vista funcional, los linfocitos Treg ejercen su efecto inmunomodulador a través de múltiples mecanismos. Entre ellos se incluyen la secreción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la expresión de moléculas inhibitorias de superficie y la modulación metabólica del microambiente tisular. A través de estas vías, los Treg inhiben la activación excesiva de linfocitos T efectores, células NK y otras poblaciones proinflamatorias, contribuyendo a preservar un entorno tolerogénico compatible con la implantación y el crecimiento embrionario ^(18,19).

La alteración funcional de los Treg se ha asociado con pérdida gestacional recurrente, falla de implantación y complicaciones obstétricas tempranas. Particularmente, se ha observado que una menor concentración celular de Treg propicia una inflamación que dificulta la invasión trofoblástica, la remodelación de las arterias espirales y el desarrollo placentario temprano ^(6,11,18).



Las funciones de los Treg no se limitan al embarazo temprano, se mantienen durante el primer trimestre, para el establecimiento de una correcta tolerancia en la interfaz materno - fetal. Alteraciones en esta dinámica pueden traducirse en una incapacidad para sostener el embarazo, aun después de una implantación inicial aparentemente exitosa (18,19).

Eje Th17/Treg en la tolerancia materno-fetal

El equilibrio entre los linfocitos Treg y los Th17 es prioritario para regular la respuesta inmune en las primeras etapas del embarazo. Los linfocitos Th17, caracterizados por la producción de la citocina IL-17 proinflamatoria, han sido implicados en estados de inflamación descontrolada relacionados con falla reproductiva (6,7).

En condiciones fisiológicas, estas poblaciones coexisten bajo un control que permite una respuesta inflamatoria limitada sin comprometer la tolerancia. Durante el embarazo se evidencia una predominancia de mecanismos reguladores sobre los proinflamatorios, reflejado por una mayor cantidad de Treg, lo cual ayuda a que la decidua sea compatible con la implantación, la invasión trofoblástica y la remodelación vascular temprana (6). Por el contrario, una proporción mayor de Th17 o una alteración funcional de los Treg puede provocar un ambiente hostil para el embrión (7).

Diversos estudios han asociado el desequilibrio del eje Th17/Treg con desenlaces reproductivos adversos, secundario a un incremento en citocinas proinflamatorias, alteraciones del microambiente endometrial y una respuesta inflamatoria desregulada, aun en ausencia de otras causas reproductivas identificables (6,7,11). Estos mecanismos



adaptativos se integran de manera estrecha con vías de la inmunidad innata que regulan la respuesta inflamatoria endometrial y la adecuada invasión trofoblástica temprana (11,13).

Inflamación, inmunidad innata y señalización molecular en el endometrio

La inmunidad innata desempeña un papel fundamental en la regulación del microambiente endometrial durante la implantación embrionaria y el embarazo temprano. A diferencia de la inmunidad adaptativa, sus mecanismos permiten una respuesta rápida frente a estímulos tisulares y embrionarios, contribuyendo a la comunicación inicial entre el embrión y el endometrio (20,21). Las células inmunes residentes y las vías de señalización molecular innatas participan activamente en la preparación del endometrio para la implantación.

Uno de los integrantes más importantes de la inmunidad innata endometrial son los receptores tipo Toll (TLR), especialmente TLR7 y TLR9, los cuales reconocen moléculas asociadas a ácidos nucleicos y regulan la respuesta inflamatoria local (11,20,22,23). La activación controlada de estos receptores permite que se desarrollen procesos fisiológicos como la remodelación tisular; sin embargo, una activación persistente puede provocar una inflamación desproporcionada que comprometa la receptividad endometrial.

La señalización mediada por TLR activa algunos componentes inmunitarios, como el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y a la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas la interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6 y TNF- α (19,21). Aunque estas moléculas son necesarias en etapas tempranas de la implantación, su persistencia se ha asociado con alteraciones en la invasión trofoblástica, disfunción endotelial y compromiso de la



angiogénesis uteroplacentaria. De manera paralela, una activación inapropiada del interferón tipo I (IFN-I) puede generar un microambiente decidual inflamatorio incompatible con el establecimiento del embarazo temprano (20,23).

El sistema del complemento representa otro elemento crítico de la inmunidad innata implicado en la implantación y la placentación. Una activación excesiva del complemento puede ocasionar daño tisular e inflamación local, mientras que su regulación adecuada resulta indispensable para la tolerancia materno-fetal (15,23). La interacción entre citocinas, complemento y células inmunes locales conforma una red finamente integrada cuya disrupción puede traducirse en falla de implantación o pérdida gestacional recurrente.

Así, más que la ausencia de inflamación, lo que determina la implantación embrionaria es la capacidad del endometrio para regularla en tiempo y magnitud adecuados. La pérdida de este control ya sea por hiperactivación inflamatoria o por una respuesta desorganizada, puede comprometer la comunicación embrión–endometrio y favorecer el fracaso reproductivo temprano (15,24,25). A partir de estos hallazgos, comenzaron a explorarse estrategias orientadas a modular el microambiente inmunológico uterino desde una base fisiopatológica.

Hidroxicloroquina como inmunomodulador: fundamentos moleculares en reproducción

La hidroxicloroquina es un fármaco con propiedades inmunomoduladoras ampliamente utilizado en el manejo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas. Su mecanismo de acción, a diferencia de los inmunosupresores clásicos, se



caracteriza por una modulación selectiva de la respuesta inmune sin inducir una supresión inmunológica profunda, lo que ha permitido su uso prolongado en contextos clínicos que requieren un equilibrio entre control inflamatorio y seguridad sistémica (26).

A nivel intracelular, la hidroxicloroquina tiende a concentrarse en compartimentos ácidos como lisosomas y endosomas, donde modifica el pH e interfiere con procesos dependientes de estos organelos (27). Esta acción modifica la presentación de antígenos, que está mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad clase II y modula la estimulación de linfocitos T, linfocitos B y células que presentan antígenos, disminuyendo la activación inmune sostenida.

La habilidad de la hidroxicloroquina para bloquear la señalización mediada por receptores tipo Toll, especialmente TLR7 y TLR9, que están involucrados tanto en la identificación de ácidos nucleicos como en la activación de vías inflamatorias dependientes del IFN-I, es uno de los mecanismos más importantes (26,27). Al modular estas vías, la hidroxicloroquina limita la activación de factores como NF- κ B y reduce la secreción de citocinas como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , todas ellas ligadas a inflamación crónica endometrial de bajo grado (26,29).

Además, se ha señalado que la hidroxicloroquina tiene la capacidad de afectar el equilibrio entre subpoblaciones de linfocitos T, promoviendo perfiles inmunológicos reguladores y restringiendo las reacciones proinflamatorias, incluso las que son mediadas por el eje Th17/Treg. (27_29).



Asimismo, se han detectado modulaciones en la inmunidad innata, por ejemplo, la activación del sistema del complemento y vías de señalización asociadas a inflamación amplificada, contribuyendo a la contención de respuestas inmunológicas desreguladas (26).

En este escenario, la hidroxicloroquina puede entenderse como un fármaco con capacidad de modular la respuesta inmunológica uterina, sin inducir una supresión global del sistema inmune y tiene un posible efecto sobre el microambiente endometrial y la tolerancia entre la interfaz materno-fetal. Su uso potencial en falla reproductiva relacionada con la disfunción inmunológica se puede entender desde un punto de vista fisiopatológico, ya que puede regular tanto la inmunidad adaptativa como la innata, además de limitar la inflamación desregulada sin provocar una inmunosupresión profunda. (26_29).

La evaluación de estos principios en la práctica clínica deberá sustentarse en evidencia específica, la cual será abordada en secciones posteriores. Sin embargo, en la práctica diaria, muchas decisiones deben tomarse aun cuando la evidencia disponible es limitada o proviene de estudios con poblaciones heterogéneas. Esto obliga a interpretar los datos con prudencia y a individualizar cada caso, especialmente en pacientes con antecedentes reproductivos complejos.

MARCO CONCEPTUAL

La implantación embrionaria y el establecimiento del embarazo temprano son procesos estrictamente coordinados. Dependen de una interacción precisa entre el embrión y el endometrio materno, en un momento biológico muy específico ⁽¹⁾.

El éxito reproductivo temprano no puede atribuirse a un único factor aislado. Por el contrario, surge como el resultado de la integración coordinada de múltiples señales embrionarias, hormonales, celulares e inmunológicas que deben coincidir en un momento biológico específico. La implantación ocurre dentro de una ventana temporal limitada, durante la cual el endometrio debe encontrarse en un estado funcionalmente competente para responder de manera adecuada a las señales emitidas por el embrión. Alteraciones sutiles en cualquiera de estos componentes —aun cuando otros factores aparenten ser normales— pueden traducirse en desenlaces reproductivos adversos, como la falla de implantación o la pérdida recurrente ^(1, 3).

La implantación embrionaria no debe entenderse exclusivamente como un fenómeno dependiente de la calidad intrínseca del embrión. Si bien la competencia embrionaria constituye un requisito indispensable para el establecimiento del embarazo, la evidencia clínica se ha descrito de forma consistente que embriones considerados adecuados desde el punto de vista morfológico e incluso genético pueden fracasar en su implantación cuando el microambiente endometrial no ofrece las condiciones funcionales necesarias ^(1, 3). En la práctica clínica, no es infrecuente observar pacientes con embriones euploides y adecuada preparación endometrial que, aun así, no logran implantación.



El embarazo temprano se reconoce actualmente como un estado de tolerancia inmunológica activa más que como un proceso de inmunosupresión materna global. Durante la ventana de implantación, el endometrio adquiere un perfil funcional especializado que permite la adhesión embrionaria, la invasión trofoblástica inicial y la remodelación tisular necesaria para el establecimiento de la gestación (2, 4). Este proceso depende de un equilibrio entre mecanismos inflamatorios transitorios —necesarios para iniciar la implantación— y vías reguladoras que limitan la respuesta inflamatoria y favorecen la aceptación del embrión (3_5). La ruptura de este equilibrio puede comprometer la receptividad endometrial y la progresión del embarazo incluso en etapas muy tempranas.

La implantación no puede entenderse únicamente como un fenómeno de éxito o fracaso, sino como un proceso gradual y dinámico dependiente de la sincronización temporal y funcional entre el desarrollo embrionario y el estado del endometrio. La falta de sincronía entre estos procesos, aun cuando cada uno de ellos sea aparentemente adecuado de manera aislada, puede impedir el establecimiento de una interacción embrio-materna eficaz y traducirse en desenlaces reproductivos adversos.

El endometrio debe considerarse un órgano inmunológicamente activo y altamente adaptable. Esta capacidad de respuesta no es homogénea entre mujeres ni constante entre ciclos, lo que introduce una variabilidad biológica significativa y permite explicar la naturaleza intermitente e impredecible de algunos fracasos reproductivos, incluso en mujeres con estudios convencionales aparentemente normales (9_11).

La pérdida gestacional recurrente y la falla de implantación representan dos de los escenarios clínicos más complejos y emocionalmente demandantes dentro de la medicina reproductiva. Ambas entidades comparten como característica central la imposibilidad de lograr un embarazo evolutivo a pesar de una evaluación clínica convencional aparentemente normal y, en muchos casos, de la transferencia de embriones considerados viables. Esta situación ha llevado históricamente a clasificarlas dentro del grupo de patologías de etiología “inexplicada”, lo que refleja más una limitación del abordaje diagnóstico tradicional que la ausencia real de un sustrato fisiopatológico subyacente ^(1,5).

La pérdida gestacional recurrente se define clínicamente como la ocurrencia de dos o más pérdidas gestacionales consecutivas antes de la semana 20 ⁽³⁰⁾. Se estima que afecta aproximadamente al 1–2 % de las parejas en edad reproductiva y constituye una condición de elevada carga emocional, clínica y social. A pesar de los avances en genética reproductiva, endocrinología y anatomía uterina, en una proporción significativa de los casos no se identifica una causa clara tras la evaluación estándar, que incluye estudios anatómicos, análisis genético preimplantacional, evaluación hormonal y detección de trombofilias o infecciones ^(1,30).

Por otro lado, la falla de implantación se refiere a la incapacidad de lograr un embarazo clínico pese a la transferencia repetida de embriones considerados viables tras múltiples intentos de terapias de alta complejidad. Aunque no existe una definición universalmente aceptada, en la práctica clínica se reconoce como un fenómeno caracterizado por la ausencia de gestación después de 2 o más transferencias



embrionarias de buena calidad en mujeres menores de 40 años, lo que sugiere una discordancia funcional persistente entre el embrión y el endometrio receptor (31,32).

La coexistencia de pérdida gestacional recurrente y falla de implantación en un subgrupo de pacientes ha reforzado la noción de que ambas entidades no deben considerarse procesos independientes, sino posibles manifestaciones clínicas de alteraciones tempranas compartidas en la interacción embrio-materna. Diversos estudios han demostrado que mujeres con estas condiciones pueden presentar alteraciones funcionales del endometrio que no se expresan mediante anomalías estructurales evidentes, pero que interfieren de manera crítica con los procesos iniciales de reconocimiento, adhesión e invasión embrionaria (5, 8).

En la práctica esto implica que la transferencia de embriones morfológica y genéticamente adecuados no garantiza de manera absoluta el éxito reproductivo. La evidencia clínica acumulada ha evidenciado que incluso embriones euploides pueden fracasar en su implantación cuando el entorno endometrial no ofrece las condiciones funcionales necesarias para sostener el proceso implantatorio. Este hallazgo ha desplazado progresivamente el foco de atención desde el embrión hacia el endometrio como un determinante crítico del éxito reproductivo temprano (1, 3).

El problema para reconocer las alteraciones funcionales endometriales es que muchas de estas anomalías no presentan marcadores clínicos reconocidos de manera extensiva ni cambios histológicos remarcables (19, 22).

Según lo publicado por la literatura más reciente, estas patologías pueden compartir mecanismos fisiopatológicos comunes asociados con un inadecuado equilibrio



del microentorno endometrial. Cuando este equilibrio se altera, puede generarse un ambiente adverso para el embrión, incluso si otros elementos reproductivos están dentro de los límites normales (5,8).

Desde esta perspectiva, la falla de implantación y la pérdida gestacional recurrente pueden ser vistos como manifestaciones clínicas de una interrupción en la interacción temprana entre el embrión y el endometrio. Esto también ayuda a entender por qué algunas pacientes alternan ciclos fallidos con embarazos aparentemente espontáneos.

El reconocimiento de estos mecanismos ha permitido reconsiderar el enfoque terapéutico y diagnóstico de estas pacientes, enfatizando la importancia de investigar procesos funcionales más allá de las evaluaciones tradicionales. El análisis del microambiente inmunológico endometrial ha adquirido, en particular, importancia como un factor crucial para entender el fracaso de implantación y la pérdida gestacional recurrente (6, 11, 19).

Durante la ventana de implantación, el endometrio presenta una dominancia por células del sistema inmune innato y adaptativo con funciones predominantemente reguladoras. Entre estas poblaciones destacan las NKu, los macrófagos deciduales, las células dendríticas y los linfocitos Treg. Estas células no actúan de manera aislada, sino como parte de una red integrada que modula la inflamación local, la remodelación vascular y la interacción con el trofoblasto (9, 11, 13).

Las células uNK constituyen la población inmunitaria predominante del endometrio durante la fase secretora del ciclo menstrual y el embarazo temprano. A



diferencia de las células NK periféricas, las uNK presentan un fenotipo funcional especializado caracterizado por baja citotoxicidad y una elevada capacidad secretora. Su función principal se centra en la regulación de la remodelación de las arterias espirales, la angiogénesis y la adaptación vascular del endometrio al proceso implantatorio (13, 14).

Cuando la función de las células uNK se altera, puede observarse un aumento relativo de su citotoxicidad o una producción desregulada de citocinas. Este perfil funcional alterado favorece un microambiente endometrial hostil que compromete la receptividad endometrial y limita la progresión adecuada del embarazo temprano, incluso en ausencia de alteraciones estructurales evidentes (13_15, 22).

De manera complementaria, los linfocitos Treg desempeñan un papel central en el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia inmunológica materno-fetal. Estas células contribuyen a limitar respuestas inflamatorias excesivas y a preservar un entorno compatible con la aceptación del embrión semialogénico. La disminución en su proporción o en su capacidad funcional se ha asociado con desenlaces reproductivos adversos, incluyendo pérdida gestacional recurrente y falla de implantación (17, 18, 19).

La disfunción del compartimento Treg puede presentarse de forma subclínica, sin manifestaciones histológicas evidentes, lo que dificulta su detección mediante estudios convencionales. Bajo este enfoque, su impacto funcional resulta relevante, ya que un entorno con predominio de respuestas inflamatorias persistentes puede interferir con la invasión trofoblástica, la angiogénesis temprana y la correcta adaptación del endometrio al embarazo (18, 19).

El equilibrio entre linfocitos Treg y células Th17 constituye otro eje crítico de la homeostasis inmunológica del embarazo temprano. Un desplazamiento hacia perfiles proinflamatorios, caracterizado por un aumento relativo de células Th17 y una reducción funcional de los Treg, se ha asociado con la producción sostenida de citocinas inflamatorias que comprometen la receptividad endometrial y favorecen desenlaces reproductivos adversos (7, 19, 29).

Estos desbalances no actúan de manera aislada, sino que se integran dentro de una red compleja de señalización que involucra tanto la inmunidad innata como la adaptativa. La activación persistente de vías inflamatorias de bajo grado, aun sin manifestaciones clínicas evidentes, puede generar alteraciones funcionales acumulativas del microentorno endometrial que condicionan el fracaso reproductivo temprano (6, 11, 22).

La inmunidad innata desempeña un papel determinante en esta regulación inicial a través de sistemas de reconocimiento temprano como los receptores tipo Toll y sus vías de señalización asociadas. Una activación excesiva o sostenida de estas vías puede perpetuar un estado inflamatorio endometrial de bajo grado que interfiere con la transición hacia un entorno tolerogénico adecuado para la implantación y la progresión del embarazo (11, 17_20).

La combinación de la disfunción de células uNK, alteraciones en el eje Treg/Th17 y activación persistente de vías inflamatorias innatas expone que el fracaso reproductivo temprano puede reflejar una disrupción funcional del microambiente endometrial más que un defecto estructural identificable. Este modelo ayuda a explicar por qué algunas



pacientes presentan desenlaces adversos recurrentes aun cuando la evaluación convencional es normal (19, 22).

El reconocimiento de la disfunción inmunológica endometrial como un sustrato fisiopatológico relevante en la pérdida gestacional recurrente y la falla de implantación ha puesto en evidencia las limitaciones del abordaje clínico tradicional. En un número considerable de pacientes, la evaluación convencional confirma la transferencia de embriones de adecuada calidad y descarta causas anatómicas, genéticas, endocrinas o infecciosas, sin ofrecer una explicación clara para el fracaso reproductivo persistente. Esta situación ha remarcado la necesidad de tratamientos terapéuticos que se orienten a remediar las alteraciones funcionales en el microambiente endometrial, que no se manifiestan a través de cambios estructurales notorios.

Las guías clínicas actuales reconocen que, en una gran proporción de mujeres con pérdida gestacional recurrente, no es posible identificar una etiología claramente definida. Se han propuesto algunos mecanismos inmunológicos subyacentes que pueden desempeñar un papel importante, especialmente cuando el fracaso reproductivo se repite de forma consistente y no responde a intervenciones convencionales (30). Esta visión ha promovido el interés en tácticas destinadas a restaurar el balance funcional del ambiente uterino, en vez de actuar indiscriminadamente sobre el sistema inmunológico.

A lo largo de la historia, la utilización de tratamientos inmunosupresores agresivos en la reproducción humana ha sido limitada debido a su perfil de seguridad y al riesgo que representa interferir con los procesos inmunológicos necesarios para la implantación del embrión, para lo cual se requiere una regulación precisa y temporal, así como una



activación inmunológica inicial. Por lo tanto, eliminar por completo el sistema inmune podría ser dañino. Esta propuesta ha impulsado el desarrollo de un enfoque terapéutico basado en la modulación selectiva de vías inmunológicas específicas que participan en una inflamación crónica leve.

La modulación inmunológica decidua es una alternativa intermedia entre la ausencia de fármacos específicos y el uso de inmunosupresores agresivos. Este enfoque resulta particularmente pertinente en mujeres con pérdida gestacional recurrente o falla de implantación, en quienes se sospecha la participación de mecanismos inmunológicos funcionales persistentes que no pueden ser corregidos mediante intervenciones estructurales u hormonales convencionales (30,31).

La hidroxicloroquina emerge en este escenario como una opción farmacológica con características distintivas. Es un fármaco perteneciente a la clase de las 4-aminoquinolinas, que se administra en el tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas. Su uso no provoca una inmunosupresión completa, sino con una función particular sobre las vías que intervienen en la activación inflamatoria continua. Esta cualidad es especialmente relevante en el ámbito reproductivo, donde se deben conservar los mecanismos inmunológicos necesarios para la implantación y el progreso de la gestación en su etapa inicial. (26,27).

Uno de los principales mecanismos de la hidroxicloroquina es su capacidad acumulativa en compartimentos intracelulares ácidos, como endosomas y lisosomas, alterando su pH e impidiendo procesos dependientes de estos organelos. Esta acción tiene un impacto directo en la activación sostenida de vías inflamatorias dependientes de



IFN-I y en el reconocimiento de ácidos nucleicos por los receptores tipo Toll. Al modular estas vías, la hidroxicloroquina limita la inflamación persistente característica de estados de inflamación crónica de bajo grado (26,27).

La modulación mencionada conlleva una disminución en la producción continua de citoquinas y disminución del estímulo de factores proinflamatorios de transcripción, incluido NF- κ B. Si estas persisten de manera crónica, pueden generar un microambiente hostil para la invasión trofoblástica temprana que conllevaría a la implantación deficiente. (26,27).

La hidroxicloroquina no solo tiene un impacto en la inmunidad innata, sino que también produce efectos moduladores en la respuesta inmunológica adaptativa. Se ha señalado su habilidad para alterar el balance entre subpoblaciones de linfocitos T, lo que disminuye las respuestas proinflamatorias y fomenta los perfiles inmunológicos reguladores. Este efecto adquiere particular relevancia en el contexto del eje Th17/Treg. Al contribuir a restablecer un predominio relativo de mecanismos reguladores, la hidroxicloroquina podría favorecer un entorno inmunológico más compatible con la tolerancia materno-fetal (7,19,29).

Además de estos efectos, también se ha planteado que podría influir indirectamente sobre procesos estrechamente vinculados a la implantación embrionaria, como la función endotelial y la angiogénesis temprana. La inflamación persistente de bajo grado puede interferir con la adecuada remodelación vascular del endometrio y de la interfase materno-fetal. En este sentido, la modulación de la respuesta inflamatoria mediada por la hidroxicloroquina podría contribuir a preservar un microambiente



endometrial funcionalmente más competente, favoreciendo los procesos de adaptación vascular necesarios para el establecimiento del embarazo (12,22).

El perfil de seguridad de la hidroxicloroquina constituye un elemento adicional que refuerza su interés en medicina reproductiva. La experiencia acumulada en mujeres en edad reproductiva con enfermedades autoinmunes ha demostrado que su uso prolongado durante la concepción y el embarazo no se asocia de manera consistente con malformaciones congénitas ni con desenlaces perinatales adversos mayores. Este antecedente resulta particularmente relevante al compararla con otras terapias inmunomoduladoras o inmunosupresoras, cuyo balance riesgo-beneficio puede ser menos favorable en mujeres que buscan embarazo (26–30).

En pacientes con pérdida gestacional recurrente o falla de implantación, la hidroxicloroquina emerge como una alternativa orientada a intervenir en este modelo fisiopatológico caracterizado por una disfunción inmunológica subclínica y persistente en el microambiente endometrial. Su posible beneficio no sería generalizado, sino limitado a ciertos perfiles clínicos en los que exista una disfunción inmunológica subyacente (31).

Esta perspectiva ha empezado a ser investigada por la evidencia clínica emergente, lo que sugiere que existen posibles beneficios en subgrupos específicos de pacientes si la hidroxicloroquina se aplica en un contexto fisiopatológico bien definido y con criterios clínicos adecuados para su selección (31,32). Estos hallazgos resaltan la relevancia de continuar valorando su papel en las estrategias terapéuticas centradas en la modulación inmunológica endometrial.



La introducción de la modulación inmunológica como estrategia terapéutica supone que el embarazo temprano y la implantación del embrión son el resultado de una regulación dinámica entre activación e inmunorregulación. En este contexto, la hidroxicloroquina es un medicamento que se alinea con el conocimiento actual sobre la falla reproductiva temprana y propone que se estudie de manera sistemática en mujeres con antecedentes de abortos repetidos y fallas en la implantación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla de implantación y la pérdida gestacional recurrente son dos entidades que presentan grandes retos para la medicina reproductiva actual. A pesar de los avances en el análisis de factores infecciosos, trombofílicos, endocrinos, anatómicos y genéticos, un número significativo de mujeres aún muestra resultados de letreros en ciclos de reproducción sin una razón claramente determinable. Por ello, con frecuencia con catalogadas como casos con etiología aparentemente inexplicable.

En el campo de la reproducción asistida, este problema es especialmente importante, ya que incluso la transferencia de múltiples embriones considerados de buena calidad en términos morfológicos y genéticos no asegura la consolidación o evolución del embarazo. Esta observación ha revelado que, además de la calidad embrionaria, el éxito reproductivo temprano depende también del buen funcionamiento del endometrio en la ventana de implantación.

La implantación embrionaria y el embarazo temprano dependen de un equilibrio armonioso entre los procesos de tolerancia inmunológica activa y los mecanismos inflamatorios temporales, según la evidencia científica actual. Cambios sutiles en el microambiente inmunológico del endometrio —como desequilibrios en las poblaciones celulares de la inmunidad innata y adaptativa, inflamación crónica de bajo grado y alteraciones en las vías de señalización inmunológica— pueden interferir con la invasión trofoblástica, la remodelación temprana de los vasos sanguíneos y la implantación embrionaria. En este escenario, a menudo los métodos diagnósticos convencionales no detectan estas disfunciones inmunológicas, lo que restringe su identificación y el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas.

La falta de biomarcadores clínicos estandarizados y de instrumentos diagnósticos validados en gran medida para examinar la funcionalidad inmunológica endometrial hace que el tratamiento de mujeres con fallos en la implantación y pérdida gestacional recurrente siga siendo un importante desafío clínico. En muchos casos, las opciones terapéuticas se limitan a la repetición de intentos reproductivos sin intervenciones específicas o al uso empírico de terapias inmunosupresoras más agresivas, cuyo balance riesgo–beneficio resulta desfavorable en mujeres que buscan embarazo.

Es por esto, que ha surgido el interés por estrategias orientadas a modular de selectivamente la respuesta inmunológica materna, con el objetivo de favorecer un microambiente endometrial más compatible con la implantación embrionaria y el mantenimiento del embarazo temprano. La hidroxiclороquina, un fármaco con propiedades inmunomoduladoras ampliamente utilizado en enfermedades autoinmunes sistémicas, ha evidenciado capacidad para regular vías inflamatorias relevantes sin



inducir una supresión inmunológica profunda, además de contar con un perfil de seguridad documentado en mujeres en edad reproductiva.

Aun así, a pesar de su fundamento fisiopatológico y de la evidencia emergente que sugiere un posible beneficio en contextos reproductivos seleccionados, el impacto clínico de la hidroxicloroquina sobre los desenlaces reproductivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación no se encuentra claramente establecido. La ausencia de evidencia concluyente genera dudas en la práctica clínica diaria y dificulta tomar decisiones terapéuticas con mayor certeza.

Ante este escenario, este grupo de trabajo se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados con desenlaces reproductivos favorables en mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación que han sido tratadas con hidroxicloroquina?

JUSTIFICACIÓN

La falla de implantación y la pérdida gestacional recurrente son problemas clínicos de gran importancia porque afectan directamente la salud reproductiva, emocional y psicológica tanto de las mujeres como de sus parejas. Cuando, después de un análisis minucioso, no se identifica un diagnóstico claro que ayude a guiar un tratamiento específico, estas condiciones crean una carga considerable de frustración y ansiedad. Muchas de estas mujeres llegan a consulta después de múltiples intentos fallidos, con



un desgaste emocional evidente. La falta de diagnósticos aumenta la incertidumbre clínica y reduce las alternativas terapéuticas, lo cual hace necesario examinar nuevas estrategias de tratamiento.

Desde una perspectiva clínica, el abordaje de mujeres con falla reproductiva sigue siendo un desafío. En la práctica diaria, estas pacientes experimentan múltiples intentos de concebir un embarazo sin cambios significativos en la estrategia terapéutica o el uso empírico de tratamientos inmunológicos más agresivos, cuyo perfil de seguridad es dudoso en mujeres que están en edad reproductiva. A partir de lo observado, la hidroxicloroquina se presenta como una opción potencialmente segura debido a su mecanismo de acción inmunomodulador, el cual posibilita la regulación de procesos inflamatorios de baja intensidad sin provocar una inhibición inmunológica profunda.

El fundamento científico de este estudio es el creciente reconocimiento del papel que desempeña el microambiente inmunológico del endometrio en las primeras fases de la gestación y en la implantación del embrión. La evidencia actual señala que la invasión trofoblástica, la unión del embrión y la remodelación de las arterias espirales pueden perjudicarse por variaciones inmunológicas sutiles, a pesar de no identificarse alteraciones estructurales o genéticas. En el contexto actual, la evaluación del impacto de la hidroxicloroquina permite unir los avances en inmunología reproductiva con una intervención farmacológica cuya acción se adecúa a los procesos fisiopatológicos que participan.

De la misma manera, es necesario producir pruebas clínicas que hagan posible determinar con más precisión el rol de la hidroxicloroquina en mujeres con resultados



reproductivos negativos de causa aparentemente desconocida. A pesar de su uso extendido en enfermedades autoinmunes y de su perfil de seguridad documentado durante la concepción y el embarazo, la información disponible en el ámbito de la medicina reproductiva continúa siendo limitada. La realización de estudios orientados a evaluar su impacto sobre los desenlaces reproductivos contribuirá a reducir la incertidumbre clínica y a sustentar decisiones terapéuticas basadas en evidencia.

Desde el ámbito académico y social, este estudio resulta pertinente al aportar conocimiento relevante sobre un problema frecuente y de alto impacto en la salud reproductiva. La generación de información local y contextualizada permite fortalecer el abordaje integral de la infertilidad inexplicada, la falla de implantación y la pérdida gestacional recurrente, además de sentar las bases para futuras investigaciones orientadas a optimizar el manejo de estas pacientes. En este sentido, la presente investigación busca contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas más racionales, seguras y fundamentadas, orientadas a mejorar los desenlaces reproductivos y la calidad de vida de las mujeres afectadas.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

No hay factores asociados con desenlaces reproductivos favorables en mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación que han sido tratadas con hidroxicloroquina.



Hipótesis alternativa

Existe al menos 1 factor asociado con desenlaces reproductivos favorables en mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación que han sido tratadas con hidroxicloroquina.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si existen factores asociados con desenlaces reproductivos favorables en mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación que han sido tratadas con hidroxicloroquina

Objetivos específicos

En mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación que han sido tratadas con hidroxicloroquina:

1. Describir las características clínicas, demográficas y somatométricas de las pacientes.
2. Comparar los factores asociados con desenlaces reproductivos favorables.
3. Describir los desenlaces reproductivos tempranos, evolutivos y tardíos.



MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva.

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva, con información retrolectiva y de uso secundario, homodémica.

Población de estudio: Pacientes con pérdida gestacional recurrente o falla de implantación tratadas con hidroxiclороquina.

Lugar de realización: Gestare, Star Médica; Chihuahua, Chihuahua, México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Inclusión:

- a) Pacientes de 25 a 42 años, tratadas en Gestare Star Médica por pérdida gestacional recurrente (al menos 2 pérdidas antes de las 20 semanas) o falla de implantación (al menos dos transferencias negativas de embriones de buena calidad).
- b) Pacientes bajo tratamiento con hidroxiclороquina.

2. Exclusión:

- a) Pacientes menores de 25 años y mayores de 42 años.
- b) Cualquier condición médica que impida la interpretación de los datos.
- c) Pacientes intolerantes a la hidroxiclороquina.

3. Eliminación:

- a) Información incompleta en los expedientes clínicos

TAMAÑO DE MUESTRA

Puesto que se estudiaron todas las pacientes tratadas con hidroxyclorequina en Gestare Star Médica, se realizó un censo de la población que cumplía criterios de selección.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

Variable dependiente

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición/categorías
Embarazo (clínico, bioquímico, nacido vivo)	Evidencia de embarazo (ya sea por gonadotropina coriónica humana o por latido cardíaco evidenciado en ultrasonido o por la obtención de producto vivo) al momento de la recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

Variable independiente

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición/categorías
Uso de hidroxyclorequina	Administración terapéutica de hidroxyclorequina 200 mg cada 12 horas a partir del inicio del ciclo menstrual como inmunomodulador	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

Terceras variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición/categorías
Peso	Cantidad de masa corporal de la paciente al momento de la captura de información	Cuantitativa continua	Kilogramos (kg)
Talla	Longitud total corporal de la paciente al momento de la captura de información	Cuantitativa continua	Metros (m)
Índice de masa corporal	Peso dividido entre el cuadrado de la talla.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Tipo de infertilidad	Origen de la entidad patológica que causa la infertilidad, desde la perspectiva de los actores potencialmente involucrados	Cualitativa Nominal Dicotómica	Primaria Secundaria
Tiempo de infertilidad	Duración del período de dificultad para la concepción, referida por la propia paciente, hasta el momento de la captura de la información	Cuantitativa continua	Años
Diagnóstico	Entidad patológica que, desde la perspectiva de la biología de la reproducción, es la causa principal de la infertilidad	Cualitativa Nominal Politómica	Falla de implantación Pérdida gestacional recurrente Otro
Resultado obstétrico	Desenlace reproductivo final de la paciente tras el tratamiento con hidroxycloquinina	Cualitativa nominal politómica	1.- Negativo 2.- Embarazo bioquímico 3.- Embarazo clínico 4.- Recién nacido vivo 5.- Aborto 6.- Embarazo en curso

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico de libre acceso RStudio (versión 2023.06 – © 2022 Posit Software, PBC; La Jolla, California, EUA) basado en el lenguaje R (versión 3.5.2 2018, The R Foundation for Statistical Computing) para MacOS (versión Tahoe 26.2). Se utilizaron medidas de tendencia central (medias y desviación estándar de la media o mediana y rango intercuartil) para describir a las variables cuantitativas, mientras que las variables cualitativas fueron descritas mediante números absolutos y proporciones. Para la comparación de grupos, se utilizó prueba exacta de Fisher con corrección de continuidad para proporciones o prueba *t* robusta de Yuen-Welch, con recorte bilateral del 20% y 2,000 iteraciones de *bootstrapping*.

La bondad de ajuste a la normalidad se evaluó mediante prueba de Shapiro-Wilks. En todos los casos donde aplica se reportaron los valores *p* calculados; se consideró que cualquier valor $p < 0.05$ es estadísticamente significativo.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

El presente estudio cuenta con la participación de un equipo multidisciplinario altamente capacitado, integrado por especialistas con experiencia en medicina reproductiva y embriología, lo que garantiza el adecuado desarrollo metodológico, clínico y académico de la investigación.



El Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado funge como investigador responsable y director de Tesis. Es Médico Cirujano con especialidad en Ginecología y Obstetricia y subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, titular del Programa de Biología de la Reproducción Humana, con amplia experiencia clínica y académica, así como publicaciones nacionales e internacionales en el área de reproducción.

El Dr. Manuel Gerardo Leal Almeida, Médico Ginecólogo y Obstetra con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, participa como colaborador clínico en el desarrollo del estudio.

La Dra. Stephany Priscila Zambrano Terrazas, Médico Residente de segundo año de la subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, participa como investigadora en la recolección, análisis de datos y desarrollo del presente trabajo de tesis, durante el periodo comprendido entre agosto de 2024 y febrero de 2026.

Asimismo, participan Médicos con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana adscritos al Centro de Reproducción del hospital de tercer nivel, entre ellos: Dra. Cirenía Ruiz, Dra. Abby Denisse Garnica Garnica, Dr. Luis Raúl Escárcega Ramos y Dr. Ricardo Cano Carrillo, quienes contribuyen en la atención clínica y seguimiento de las pacientes incluidas.

El equipo se complementa con personal especializado en embriología, integrado por Sandra Aguilar Ruiz, Leticia Alba Quiroz y M.C. Beatriz González García, responsables de los procedimientos de laboratorio y manejo de gametos y embriones.

Recursos físicos

El estudio se desarrolla en un centro de reproducción humana de tercer nivel en la ciudad de Chihuahua, el cual cuenta con la infraestructura necesaria para la atención integral de pacientes y el desarrollo de investigaciones clínicas.

Dicho centro dispone de sala de quirófano equipada, máquina de anestesia, equipos de ultrasonido con transductores convexo y endovaginal, laboratorio de gametos y embriones con infraestructura completa, microscopio adaptado a un sistema de micro manipulación, incubadora para embriones, mesa anti vibratoria, tanques de criopreservación; oficina del centro de reproducción donde se encuentra computadora con la base de datos en Excel de las pacientes del programa de fertilización in vitro, así como consultorios médicos equipados con ultrasonido y acceso al archivo clínico de consulta externa.

Financiamiento

El presente estudio no contó con financiamiento externo ni participó en convocatorias institucionales o privadas de apoyo económico. La investigación se desarrolló utilizando los recursos humanos, clínicos y de infraestructura disponibles en el Centro de Reproducción Humana donde se llevó a cabo el estudio.

El uso de hidroxycloroquina formó parte del manejo clínico habitual indicado por el médico tratante, y su adquisición fue realizada de manera independiente por las pacientes incluidas en el estudio, como parte de su tratamiento médico regular, sin que ello implicara apoyo económico por parte de los investigadores ni de la institución.



La participación en el estudio no generó costos adicionales distintos a los derivados del manejo clínico previamente establecido.

Factibilidad

La realización del estudio es factible, ya que la infertilidad de etiología inexplicada, la pérdida gestacional recurrente y el antecedente de falla de implantación constituyen causas frecuentes de ingreso y atención en el centro de reproducción humana donde se desarrolla la investigación. Esto permite contar con una población adecuada de pacientes candidatas, así como con los recursos humanos y físicos necesarios para la recolección de datos y el seguimiento clínico, garantizando la viabilidad del estudio dentro del periodo establecido.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se apega a los principios éticos establecidos para la investigación en seres humanos, de conformidad con la Declaración de Helsinki, así como con lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y la normatividad institucional vigente.

Se trata de un estudio observacional, no experimental, en el cual no se realizaron intervenciones diagnósticas ni terapéuticas adicionales con fines de investigación, ni se modificaron las conductas clínicas indicadas por el médico tratante. El uso de hidroxycloroquina formó parte del manejo clínico habitual en las pacientes incluidas y no constituyó un tratamiento experimental.



La información analizada fue obtenida a partir de los expedientes clínicos de las pacientes atendidas en el Centro de Reproducción Humana, sin realizar procedimientos adicionales ni exponer a las participantes a riesgos distintos a los inherentes a su atención médica regular.

La participación de las pacientes fue voluntaria, previa explicación clara y suficiente de los objetivos del estudio, garantizando que su decisión de participar o no hacerlo no afectaría en ningún momento la calidad de la atención médica recibida. En todos los casos se contó con consentimiento informado, conforme a los lineamientos institucionales.

Las autoridades responsables de autorizar la realización del presente estudio incluyen a los Profesores Titulares del Curso, la Dirección Médica del Hospital Star Médica Chihuahua y la Jefatura de Educación e Investigación en Salud del Hospital Star Médica Chihuahua, instancia encargada de someter el protocolo a revisión y aprobación por el Comité de Bioética e Investigación correspondiente.

El estudio no generó costos adicionales para las participantes, distintos a los derivados de su atención médica habitual. La adquisición del medicamento utilizado en su manejo clínico fue realizada de manera independiente por las pacientes, sin apoyo económico por parte de los investigadores ni de la institución.

Los investigadores manifiestan no tener conflicto de intereses, ni compromisos económicos, administrativos o laborales que pudieran influir en el desarrollo, análisis o interpretación de los resultados del presente proyecto.

La información clínica fue manejada de manera confidencial, mediante la asignación de códigos alfanuméricos, garantizando en todo momento la protección de la



identidad de las participantes. Los datos obtenidos fueron utilizados exclusivamente con fines académicos y de investigación.

El investigador responsable garantiza que el desarrollo de este estudio mantiene apego estricto a la legislación y reglamentación vigentes, lo que brinda protección adecuada a los sujetos de investigación y asegura el respeto a los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

METODOLOGÍA OPERACIONAL

Previo autorización del protocolo por parte de las autoridades directivas del Hospital Star Médica Chihuahua, se realizó un estudio observacional mediante la revisión retrospectiva de la base de datos institucional de pacientes que acudieron a consulta ginecológica con la finalidad de ingresar a un programa de reproducción asistida.

A partir de dicha base de datos, se identificaron los expedientes clínicos de las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente, se excluyeron aquellos expedientes que presentaban criterios de exclusión o eliminación, conforme a lo previamente definido en el diseño metodológico del estudio.

Las pacientes incluidas fueron aquellas atendidas durante el periodo comprendido entre marzo de 2024 y diciembre de 2025, con diagnóstico de pérdida gestacional recurrente o falla de implantación. Una vez conformada la población de estudio, se identificaron las pacientes a quienes se les indicó tratamiento con hidroxiclороquina a dosis de 200 mg vía oral cada 12 horas, iniciando desde el comienzo del ciclo menstrual en el que se realizó la preparación endometrial.

Para cada paciente se registraron los eventos reproductivos correspondientes, incluyendo procedimientos de aspiración y/o transferencia embrionaria, así como sus respectivos desenlaces clínicos. De cada paciente y de cada evento se obtuvieron los valores correspondientes a las variables de estudio, considerando aquellos eventos realizados previo y posterior al uso de hidroxicloroquina, según correspondiera.

La información recolectada fue capturada en una hoja de cálculo elaborada específicamente para el estudio utilizando el programa Microsoft Excel®. Posteriormente, los datos fueron pseudoanonimizados y exportados a un archivo en formato .csv para su análisis estadístico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	AGO 2024	SEPT 2024	MARZO 2025	JUL 2025	AGO 2025	SEP 2025	OCT 2025	NOV 2025	ENE 2026	FEB 2026
Inicio de anteproyecto	X									
1ª revisión		X								
Corrección final										
Entrega al comité de investigación local	X									
Inicio real del estudio			X							
Recolección de datos				X	X	X				
Captura de datos				X	X	X	X			
Análisis de datos								X		
Resultados preliminares								X		
Conclusiones y recomendaciones									X	
Informe final									X	
Presentación en eventos académicos										X

RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 30 pacientes que cumplían con los criterios de selección; una paciente fue excluida del análisis debido a información incompleta en el expediente clínico. En consecuencia, se incluyeron 29 pacientes para el análisis final. De estas, 18 (62.1%) presentaron un desenlace reproductivo positivo, definido como embarazo bioquímico, embarazo clínico o embarazo en curso al momento de la elaboración del presente trabajo. En las 11 pacientes restantes (37.9%) no se logró embarazo o se presentó aborto temprano, el cual ocurrió en 2 pacientes (6.9%).

En 17 pacientes se realizaron un total de 51 aspiraciones ovocitarias correspondientes a ciclos con intención de transferencia en fresco; 39 eventos se registraron en el grupo con desenlace positivo y 12 en el grupo sin embarazo. El número de aspiraciones por paciente, expresado como mediana [intervalo intercuartil], fue de 2 [1, 4], sin diferencias significativas entre grupos (2 [1, 4.5] en pacientes con desenlace positivo versus 2 [1, 3] en el grupo sin embarazo; $p=0.6969$, prueba t robusta de Yuen–Welch).

Los parámetros relacionados con el perfil hormonal basal, la respuesta ovárica y los desenlaces reproductivos se presentan en la tabla 1. La edad al momento del procedimiento (media $\pm$ desviación estándar) fue significativamente menor en las mujeres con desenlace positivo en comparación con aquellas sin embarazo (37.9 ± 4.4 vs. 41.0 ± 3.8 años; $p=0.0045$). En contraste, el peso fue significativamente mayor en el grupo con desenlace positivo (68.6 ± 14.4 kg vs. 59.3 ± 6.6 kg; $p=0.0357$), aunque el índice de masa corporal fue similar entre ambos grupos.

No se identificaron diferencias significativas en los valores del perfil hormonal basal, que incluyó hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona anti-mülleriana (HAM). Sin embargo, en los eventos con desenlace positivo se obtuvo un mayor número de complejos cúmulo–ovocito (CCO) (9 [3.25, 12] vs. 5 [2.5, 6]; $p=0.0130$), así como un mayor número de ovocitos en metafase II (6 [3, 10] vs. 3 [1, 4.5]; $p=0.0234$).

TABLA 1. Características clínicas y reproductivas por evento de aspiración de ovocitos y transferencia en fresco, según desenlace reproductivo.

Parámetro	Cohorte total (<i>n</i> = 51) *	Embarazo bioquímico o clínico		<i>p</i>
		Presente (<i>n</i> = 39) *	Ausente (<i>n</i> = 12) *	
Edad (años), media ± DE	38.7±4.4	37.9±4.4	41.0±3.8	0.0045^a
Talla (m), media ± DE	1.57±0.05	1.57±0.05	1.59±0.03	0.1786 ^a
Peso (kg), media ± DE	66.4±13.52	68.6±14.4	59.3±6.6	0.0357^a
HAM (ng/mL), media ± DE	0.9±0.9	1.06±0.99	0.43±0.29	0.1543 ^a
FSH (mUI/mL), media ± DE	6.53±1.37	6.68±1.25	5.96±1.71	0.4607 ^a
LH (mUI/mL), media ± DE	4.6±2.64	4.82±2.89	3.76±1.18	0.7288 ^a
CCOs, mediana [IIC]	7 [3, 11]	9 [3.25, 12]	5 [2.5, 6]	0.0130^a
MII, mediana [IIC]	5 [2, 9]	6 [3, 10]	3 [1, 4.5]	0.0234^a
MI, mediana [IIC]	1 [0, 1]	1 [0, 1.75]	1 [0, 1]	0.8141 ^a
Número de atrésicos, mediana [IIC]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0.4615 ^a
Resultados del ciclo de terapia de reproducción asistida, <i>n</i> (%)				0.2074 ^b
Negativo	10 (19.6)	5 (12.8)	5 (41.7)	
No transferidos				
Bloqueo embrionario	6 (11.8)	4 (10.3)	2 (16.7)	
Diferido	2 (3.9)	2 (5.1)	0 (0)	
No CCOs	4 (7.8)	2 (5.1)	2 (16.7)	
PGTA anormal	11 (21.6)	10 (25.6)	1 (8.3)	
Positivo				
En curso	6 (11.8)	5 (15.4)	0 (0)	
Nacido vivo	2 (3.9)	2 (5.1)	0 (0)	
No continua	9 (17.6)	8 (20.5)	1 (8.3)	

Análisis realizado con 51 eventos de aspiración de ovocitos de 17 pacientes. Resultados expresados como media±desviación estándar, mediana [cuartil 1, cuartil 3] o conteo absoluto (porcentaje). Valores p obtenidos mediante pruebas a) t robusta de Yuen Welch o b) exacta de Fisher, según corresponda.

CCOs, complejos cúmulos-ovocitos; HAM, hormonal antimülleriana; IMC, índice de masa corporal; FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; MI, metafase I; MII, metafase II; PGT-A, prueba genética preimplantacional para aneuploidías.

En cuanto a los resultados de la transferencia embrionaria en fresco, de los 51 eventos analizados, 10 (19.6%) fueron negativos, 23 (45.1%) no se transfirieron y 17 (33.3%) culminaron en un desenlace positivo.

Adicionalmente, en 15 pacientes se realizaron 41 transferencias de embriones congelados. El número de transferencias por paciente fue de 3 [2, 3], sin diferencias significativas entre pacientes con desenlace positivo (3 [2, 3]) y aquellas sin embarazo (2 [1.5, 3.5]; $p=0.9757$, prueba t robusta de Yuen–Welch). En 21 transferencias (51.2%) se documentó embarazo bioquímico mediante determinación de fracción beta de gonadotropina coriónica humana (β -hCG) mayor a 10 mUI/mL; de estas, 18 correspondieron a desenlaces positivos (54.5% de las transferencias positivas) y 3 a desenlaces negativos (37.5%). El valor promedio de β -hCG en las transferencias que resultaron en embarazo bioquímico fue de 17.4 ± 9.2 mUI/mL.

Al momento de la evaluación, las pacientes presentaban una edad media de 37.5 ± 5.3 años, peso de 69.3 ± 12.9 kg, talla de 1.62 ± 0.05 m e índice de masa corporal (IMC) de 26.2 ± 4.5 kg/m², sin diferencias significativas entre grupos. La duración de la infertilidad fue de 3 [3, 6] años; aunque fue mayor en las pacientes sin embarazo (6 [3, 12.5] años) en comparación con aquellas que lograron embarazo (3 [3, 5] años), la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0.2239$).

De igual forma, el número mediano de gestaciones perdidas previas al uso de hidroxicloroquina fue de 3 [2, 4], sin diferencias entre grupos (Tabla 2).

TABLA 2. Características demográficas y clínicas de la cohorte de pacientes tratadas con hidroxicloroquina.

Parámetro	Cohorte (n=29)	Embarazo clínico o bioquímico		p
		Presente (n=18)	Ausente (n=11)	
Edad (años), media $\pm$ DE	37.5 $\pm$ 5.3	37.0 $\pm$ 5.3	38.5 $\pm$ 5.3	0.5056 ^a
Peso (kg), media $\pm$ DE	69.3 $\pm$ 12.9	70.6 $\pm$ 12.1	67.0 $\pm$ 14.4	0.1656 ^a
Talla (m), media $\pm$ DE	1.62 $\pm$ 0.05	1.62 $\pm$ 0.06	1.63 $\pm$ 0.03	0.2053 ^a
IMC (kg/m ²), media $\pm$ DE	26.2 $\pm$ 4.5	26.9 $\pm$ 4.1	25.1 $\pm$ 5.1	0.1361 ^a
Duración de infertilidad (años)	3 [3, 6]	3 [3, 5]	6 [3, 12.5]	0.2239 ^a
Número de gestaciones perdidas, mediana [IIC]	3 [2, 4]	3 [3, 4]	2.5 [2, 3.75]	0.6100 ^a
Diagnóstico, n (%)				
Pérdida gestacional recurrente	15 (51.7)	9 (50.0)	6 (54.5)	>0.9999 ^b
Falla de implantación	14 (48.3)	8 (44.4)	6 (54.5)	0.6946 ^b
Factor masculino	4 (13.8)	4 (22.2)	0 (0)	0.2678 ^b
Endometriosis	3 (10.3)	3 (16.7)	0 (0)	0.2685 ^b
Tipo de infertilidad, n (%)				
Primaria	8 (27.6)	5 (27.8)	3 (27.3)	>0.9999 ^b
Secundaria	21 (72.4)	13 (72.2)	8 (72.7)	>0.9999 ^b

Análisis realizado tomando como unidades de observación a 29 pacientes, agrupadas de acuerdo con el desenlace reproductivo global. Resultados expresados como media $\pm$ desviación estándar, mediana [cuartil 1, cuartil 3] o conteo absoluto (porcentaje). Valores p obtenidos mediante pruebas a) t robusta de Yuen Welch o b) exacta de Fisher, según corresponda. IMC, índice de masa corporal.

La infertilidad secundaria fue el tipo más frecuente (21 pacientes, 72.4%), con distribución similar entre los grupos. Los diagnósticos predominantes fueron pérdida gestacional recurrente (15 pacientes, 51.7%) y falla de implantación (14 pacientes, 48.3%). Se identificaron 3 pacientes (10.3%) con endometriosis y 4 (13.8%) con factor

masculino; aunque todas lograron embarazo, no se observaron diferencias estadísticas entre grupos.

Se realizó un análisis adicional del subgrupo de 15 pacientes con pérdida gestacional recurrente (PGR), de las cuales 9 (60.0%) presentaron desenlace positivo. Al momento de la evaluación, estas pacientes tenían 37.7 ± 5.4 años y una duración de infertilidad de 5 [3, 9] años. En este subgrupo se efectuaron 18 aspiraciones ovocitarias, 15 correspondientes a pacientes con desenlace positivo; los resultados se detallan en la tabla 3. Se observó que el peso (81.7 ± 10.4 vs. 68.1 ± 3.3 kg; $p=0.0064$) y el IMC (33.8 ± 5.1 vs. 26.6 ± 1.9 kg/m²; $p=0.0053$) fueron mayores en las pacientes con PGR y desenlace positivo. No se identificaron diferencias significativas en los demás parámetros hormonales ni en los resultados de las aspiraciones. De los 15 eventos en el grupo con desenlace positivo, 9 no fueron transferidos (7 de ellos por PGT-A anormal). Posteriormente, se realizaron 8 transferencias en estas mujeres, con un valor promedio de β -hCG de 1.25 ± 0.46 mUI/mL.

TABLA 3. Características clínicas y reproductivas por evento de aspiración de ovocitos y transferencia en fresco, del subgrupo con pérdida gestacional recurrente.

Parámetro	Cohorte (n=18)	Embarazo clínico o bioquímico		p
		Presente (n=15)	Ausente (n=3)	
Edad (años)	41.5 ± 1.9	41.1 ± 1.7	43.2 ± 2.0	0.1861
Talla (m)	1.56 ± 0.03	1.56 ± 0.02	1.60 ± 0.02	0.0181
Peso (kg)	79.3 ± 10.9	81.7 ± 10.4	68.1 ± 3.3	0.0064
IMC (kg/m ²)	32.6 ± 5.4	33.8 ± 5.1	26.6 ± 1.9	0.0053
HAM (ng/mL)	1.31 ± 1.22	1.46 ± 1.34	0.75 ± 0.19	0.3191
FSH (mUI/mL)	6.62 ± 1.5	6.95 ± 1.36	5.3 ± 1.47	0.1815

LH (mUI/mL)	4.15±1.6	4.55±1.47	2.57±1.15	0.0850
CCOs	7 [3, 11]	7.5 [3, 10.5]	6 [3, 8.5]	0.7673
MII	5 [3, 7]	5.5 [3, 7.75]	5 [2.5, 5.5]	0.5122
MI	1 [0, 1]	0.5 [0, 1.75]	1 [0.5, 1]	0.8222
Atrésicos	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0.5]	0.4226
Resultado de la aspiración, <i>n</i> (%)				0.1078 ^b
Negativo	1 (5.6)	0 (0)	1 (33.3)	
No transferido, bloqueo embrionario	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0)	
Diferido	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0)	
No CCOs	1 (5.6)	0 (0)	1 (33.3)	
PGTA anormal	8 (44.4)	7 (46.7)	1 (33.3)	
Positivo, no continuó	6 (33.3)	6 (40.0)	0 (0)	

*Análisis realizado con 18 eventos de aspiración de ovocitos de 15 pacientes. Resultados expresados como media ± desviación estándar, mediana [cuartil 1, cuartil 3] o conteo absoluto (porcentaje). Valores *p* obtenidos mediante pruebas *t* robusta de Yuen Welch o *b*) exacta de Fisher, según corresponda.*

Finalmente, al cierre del análisis se registraron 14 nacimientos vivos, uno de ellos con diagnóstico de agenesia del cuerpo calloso, y 7 pacientes cursaban embarazo en evolución, de los cuales 2 correspondían a gestaciones gemelares. En el subgrupo con PGR ocurrieron 6 (42.8%) de los nacimientos vivos y se documentaron 4 embarazos en curso (uno de ellos gemelar).

DISCUSIÓN

En esta cohorte de mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación tratadas con hidroxiclороquina, se analizaron los desenlaces reproductivos con el propósito de identificar posibles factores asociados a la obtención de embarazo.

Los resultados muestran que, aun en una población caracterizada por antecedentes reproductivos adversos y elevada complejidad clínica, es posible observar desenlaces favorables en una proporción considerable de pacientes, lo que confirma que el éxito reproductivo temprano depende de múltiples variables que interactúan entre sí.

En el análisis por evento de aspiración ovocitaria, se identificaron diferencias significativas en variables clásicamente relacionadas con el pronóstico reproductivo, como la edad materna y la respuesta ovárica. Las pacientes que concibieron fueron significativamente más jóvenes en el momento del procedimiento, un hallazgo acorde con la evidencia bien establecida que asocia una menor edad materna con una mayor calidad ovocitaria, la capacidad embrionaria y la capacidad reproductiva general. De manera similar, estas pacientes presentaron más complejos cúmulo-ovocito y ovocitos en metafase II, lo que indica una mejor respuesta ovárica funcional, incluso en casos complejos de infertilidad.

Por el contrario, no se encontraron diferencias en los niveles basales del perfil hormonal; hormona anti-mülleriana, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante. Este descubrimiento apoya la idea de que los marcadores hormonales aislados no son un buen reflejo de la eficacia reproductiva, especialmente en pacientes con antecedentes de pérdida gestacional recurrente o falla de implantación, en las que otros factores — más allá de la reserva ovárica cuantitativa— pueden ser determinantes para el resultado reproductivo.

En el análisis por paciente, las variables demográficas y clínicas evaluadas, como índice de masa corporal, duración de la infertilidad y número de gestaciones perdidas

previas, no mostraron asociaciones significativas con la obtención de embarazo. Estos resultados sugieren que, dentro de esta cohorte tratada con hidroxicloroquina, los desenlaces reproductivos no se explican de manera exclusiva por factores clínicos tradicionales, lo que refuerza la hipótesis de la participación de mecanismos funcionales más complejos, particularmente a nivel del microambiente endometrial.

La coexistencia, dentro de la cohorte, de diagnósticos como pérdida gestacional recurrente y falla de implantación apoya la visión contemporánea de que ambas entidades pueden compartir mecanismos fisiopatológicos comunes, especialmente aquellos relacionados con alteraciones funcionales de la interacción embrio-endometrial temprana. En este sentido, la ausencia de diferencias significativas entre estos subgrupos clínicos sugiere que el fracaso reproductivo recurrente puede representar distintas expresiones clínicas de una disrupción funcional subyacente compartida, más que entidades completamente independientes.

En los últimos años se ha sugerido que la alteración inmunológica endometrial subclínica está involucrada en la pérdida gestacional recurrente y falla de implantación inexplicada. La evidencia reciente indica que la inflamación crónica de bajo grado, el desequilibrio entre poblaciones inmunes reguladoras y proinflamatorias y la activación aberrante de vías inflamatorias innatas pueden interrumpir la implantación embrionaria y el desarrollo temprano del embarazo.

La hidroxicloroquina ha sido considerada como una posible estrategia inmunomoduladora en este contexto, por su habilidad para regular la respuesta inmunológica en lugar de eliminarla.

Investigaciones recientes han evaluado la administración de hidroxicloroquina en mujeres con pérdida gestacional recurrente, lo que indica ventajas potenciales para ciertos grupos específicos de pacientes, sobre todo aquellas con sospecha de alteraciones inmunológicas subyacentes. Dernoncourt y colaboradores informaron sobre una mejoría en los resultados reproductivos de mujeres con pérdida gestacional recurrente que recibieron tratamiento con hidroxicloroquina; sin embargo, resaltaron la importancia de analizar los hallazgos con precaución a causa de la diversidad clínica y a las restricciones propias del diseño de las investigaciones existentes ⁽³³⁾. Estos descubrimientos apoyan la posibilidad biológica de emplear la hidroxicloroquina en contextos reproductivos específicos.

Además, el perfil de seguridad de la hidroxicloroquina es un factor importante a tener en cuenta cuando se planea emplearla en mujeres con búsqueda activa del embarazo. La experiencia obtenida en enfermedades autoinmunes sistémicas ha demostrado que su uso durante la concepción y el embarazo no está consistentemente asociado con un incremento en malformaciones congénitas o con resultados perinatales adversos, lo cual la convierte en una opción más segura frente a tácticas inmunosupresoras más agresivas ^(34,35). Este precedente es especialmente relevante en el contexto reproductivo, donde la seguridad materno-fetal tiene una alta prioridad.

Por otro lado, es fundamental destacar que este estudio no puede establecer una relación de causa entre el uso de hidroxicloroquina y los resultados reproductivos observados. La capacidad de asociar los resultados directamente con la intervención farmacológica está limitada porque no hay un grupo control sin tratamiento y el diseño es observacional retrospectivo. En este escenario, los hallazgos deben interpretarse



como correlaciones observadas en una cohorte tratada, no como evidencias de efectividad terapéutica.

El estudio posee entre sus principales fortalezas la inclusión de una población caracterizada clínicamente, el análisis minucioso por paciente y por evento, así como la aplicación de métodos estadísticos sólidos que posibilitan una evaluación más confiable de los datos en un contexto con un tamaño muestral reducido. El estudio también ofrece información importante en un contexto clínico complejo y poco investigado, sobre todo en la población mexicana.

Por otra parte, los límites comprenden el tamaño de la muestra, la variedad clínica del grupo y la falta de cuantificación directa de los biomarcadores inmunológicos endometriales; esto hace imposible determinar una correlación objetiva entre los resultados observados y mecanismos inmunológicos específicos. Estos límites subrayan cuán crucial es realizar investigaciones controladas y prospectivas con una caracterización inmunológica más detallada, para tener la capacidad de determinar con mayor exactitud el rol que tiene la hidroxycloquina en la medicina reproductiva.

Los resultados del presente estudio sugieren que, en mujeres con pérdida gestacional recurrente y falla de implantación tratadas con hidroxycloquina, los desenlaces reproductivos favorables se asocian principalmente con factores clásicos como la edad materna y la respuesta ovárica, sin que sea posible atribuir dichos desenlaces de manera directa al tratamiento inmunomodulador. Es importante reconocer que, en la práctica clínica, estas decisiones terapéuticas suelen tomarse en escenarios de incertidumbre, donde la evidencia aún se encuentra en construcción.



Aun así, los hallazgos mantienen abierta la posibilidad de que la modulación inmunológica tenga un papel en determinados subgrupos de pacientes, lo cual deberá confirmarse mediante estudios prospectivos y controlados.

CONCLUSIONES

En mujeres con pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación atendidas en nuestro centro, no se identificó una asociación estadísticamente significativa entre las variables clínicas y reproductivas evaluadas y la obtención de desenlaces reproductivos favorables, tras el uso de hidroxicloroquina.

Si bien una proporción relevante de pacientes presentó desenlaces positivos durante el periodo de estudio, los resultados no permiten establecer una relación causal directa entre la administración de hidroxicloroquina y el éxito reproductivo, en concordancia con el diseño observacional del estudio. Conviene señalar que los hallazgos respaldan la pertinencia de continuar investigando el papel de la modulación inmunológica como estrategia terapéutica en mujeres con fracaso reproductivo recurrente, mediante estudios prospectivos y controlados que permitan delimitar su impacto clínico real.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo, Y., Su, Y., Zhang, M., Ji, H., Zhao, C., Ling, X., & Shen, R. (2023). Hydroxychloroquine improves pregnancy outcomes in patients undergoing frozen embryo transfer with positive serum autoantibodies. *American Journal of Reproductive Immunology*, 90(1), e13732. <https://doi.org/10.1111/aji.13732>
2. Ghasemnejad-Berenji, H., Ghaffari Novin, M., Hajshafiha, M., Nazarian, H., Hashemi, S. M., Ilkhanizadeh, B., Ghasemnejad, T., Sadeghpour, S., & Ghasemnejad-Berenji, M. (2018). Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine on Th1/Th2 balance in women with repeated implantation failure. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 1277–1285. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.027>
3. Ye, S., Liu, Y., Zhao, X., Ma, Y., & Wang, Y. (2023). Hydroxychloroquine improves pregnancy outcomes of women with positive antinuclear antibody spectrum test results. *Frontiers in Medicine*, 10, 1113127. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1113127>
4. Mirzaei, M., Amirajam, S., Moghimi, E. S., Behzadi, S., Rohani, A., Zerangian, N., Samani, N. K., Soudagar, S., & Ghazanfarpour, M. (2023). The effects of hydroxychloroquine on pregnancy outcomes in infertile women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medicine and Life*, 16(2), 189–194. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0095>
5. Yang, S., Ni, R., Lu, Y., Li, C., Wang, S., & Zhang, Y. (2020). A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-

dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: Protocol for the ILIFE trial. *Trials*, 21, 771.

<https://doi.org/10.1186/s13063-020-04716-1>

6. Ebrahimi, F., Omidvar-Mehrabadi, A., Shahbazi, M., & Mohammadnia-Afrouzi, M. (2024). Innate and adaptive immune dysregulation in women with recurrent implantation failure. *Journal of Reproductive Immunology*, 164, 104262. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104262>
7. Sadeghpour, S., Ghasemnejad-Berenji, M., Nazarian, H., Ghasemnejad, T., Nematollahi, M. H., Abroon, S., Paktinat, S., Heidari Khoei, H., & Ghaffari Novin, M. (2020). Effects of treatment with hydroxychloroquine on the modulation of Th17/Treg ratio and pregnancy outcomes in women with recurrent implantation failure. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 42(6), 632–640. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1835951>
8. Santos, A. C., Zamora, F. V., Al-Sharif, L., Sehgal, K., Cavalcante, D. V., & Ferreira, S. H. (2024). Immunosuppressants in women with repeated implantation failure in assisted reproductive techniques: A systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 46, e-rbgo70. <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024rbgo70>
9. Harrity, C., Shkrobot, L., Walsh, D., & Marron, K. (2018). ART implantation failure and miscarriage in patients with elevated intracellular cytokine ratios: Response to immune support therapy. *Fertility Research and Practice*, 4, 7. <https://doi.org/10.1186/s40738-018-0052-6>

10. de Moreuil, C., Alavi, Z., & Pasquier, E. (2020). Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(1), 39–49. <https://doi.org/10.1111/bcp.14131>
11. Li, F., Gao, W., Li, Y., Wang, Y., Liu, L., & Zhang, X. (2023). Potential biomarkers and endometrial immune microenvironment in recurrent implantation failure. *Biomolecules*, 13(3), 406. <https://doi.org/10.3390/biom13030406>
12. Dong, Y., Lu, Y., Xia, Y., & Wang, X. (2022). Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibodies-inhibited endometrial angiogenesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(25), 7084–7092. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1943656>
13. Woon, E. V., Greer, O., Shah, N., Nikolaou, D., Johnson, M., & Male, V. (2022). Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 28(4), 548–582. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac006>
14. Feyaerts, D., Van den Heuvel, M. J., Huhn, O., Sharkey, A. M., & van der Keur, C. (2024). NK cell receptor profiling of endometrial and decidual NK cells reveals pregnancy-induced adaptations. *Frontiers in Immunology*, 15, 1353556. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1353556>
15. Jia, W., Ma, L., Yu, X., Wang, F., Yang, Q., Wang, X., et al. (2024). Human CD56⁺CD39⁺ decidual NK cells support fetal survival through controlling trophoblastic cell fate. *National Science Review*, 11(6), nwae142. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwae142>

16. Bos, M., & Colucci, F. (2024). A new look at immunogenetics of pregnancy: Maternal major histocompatibility complex class I educates uterine natural killer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, 8869. <https://doi.org/10.3390/ijms25168869>
17. Zenclussen, A. C. (2006). Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Seminars in Immunopathology*, 28(1), 31–39. <https://doi.org/10.1007/s00281-006-0023-6>
18. Tsuda, S., Nakashima, A., Morita, K., Shima, T., et al. (2021). The role of decidual regulatory T cells in fetal tolerance. *Human Immunology*, 82(5), 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.019>
19. Mukherjee, N., Sharma, R., & Modi, D. (2023). Immune alterations in recurrent implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 89(2), e13563. <https://doi.org/10.1111/aji.13563>
20. Ticconi, C., Pietropolli, A., Di Simone, N., Piccione, E., & Fazleabas, A. (2019). Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5332. <https://doi.org/10.3390/ijms20215332>
21. Guan, D., Sun, W., Gao, M., Chen, Z., & Ma, X. (2024). Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 177, 117082. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117082>
22. Robertson, S. A., Moldenhauer, L. M., Green, E. S., Care, A. S., & Hull, M. L. (2022). Immune determinants of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*, 117(6), 1107–1120. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.023>

23. Bouariu, A., Gică, N., Ciobanu, A. M., et al. (2022). The potential benefit of hydroxychloroquine in chronic placental inflammation. *Healthcare*, 10(1), 168. <https://doi.org/10.3390/healthcare10010168>
24. Aghajanianpour, S., Hosseini, E., Amirchaghmaghi, E., et al. (2021). Differential expressions of immunity genes induced by endometrial scratching. *Journal of Reproductive Immunology*, 148, 103426. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103426>
25. Zenclussen, A. C., & Hämmerling, G. J. (2015). Cellular regulation of the uterine microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 6, 321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00321>
26. Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(3), 155–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
27. Fierro, J. J., Velásquez-Berrío, M., Ospina, A., et al. (2024). Hydroxychloroquine in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatology International*, 44(2), 223–234. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05457-5>
28. Kaplan, Y. C., Ozsarfati, J., Nickel, C., & Koren, G. (2016). Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(5), 835–848. <https://doi.org/10.1111/bcp.12872>
29. Clowse, M. E., Magder, L., Witter, F., & Petri, M. (2006). Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis & Rheumatism*, 54(11), 3640–3647. <https://doi.org/10.1002/art.22159>



- 30.ESHRE Guideline Group on RPL. (2023). Recurrent pregnancy loss: An update. *Human Reproduction Open*, 2023(1), hoad002. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
31. Zhang, H., & Diao, L. (2024). Recurrent pregnancy loss and endocrine dysfunction. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1453336. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1453336>
32. Serdarogullari, M., Ammar, O. F., Mincheva, M., et al. (2025). Add-ons in medical assisted reproduction. *Human Reproduction*, 40(2), 398–404. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae287>
33. Dernoncourt, A., Hedhli, K., Abisor, N., et al. (2024). Hydroxychloroquine in recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*, 39(9), 1934–1941. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae146>
34. Sammaritano, L. R., Bermas, B. L., Chakravarty, E. E., et al. (2020). 2020 ACR guideline for reproductive health. *Arthritis & Rheumatology*, 72(4), 529–556. <https://doi.org/10.1002/art.41191>
35. Kang, X., Chen, W., Hong, S., et al. (2025). Hydroxychloroquine for preventing hypertensive pregnancy disorders. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 307. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02549-9>

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado.



CONSENTIMIENTO PARA EL USO DE HIDROXICLOROQUINA EN PROTOCOLO DE TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISITIDA

Por medio de la presente hacemos constar que autorizamos al Dr. (Dres.) _____ y a su grupo de colaboradores Centro de Fertilidad de Chihuahua S.A. de C.V. a prescribirme Hidroxicloroquina en dosis terapéutica.

Usted ha sido invitada a participar en un estudio de investigación clínica debido a su antecedente de pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación. Su participación es completamente voluntaria.

El objetivo del estudio es evaluar el efecto del uso de hidroxicloroquina sobre los desenlaces reproductivos. La información utilizada será obtenida de su expediente clínico. El uso de hidroxicloroquina forma parte del manejo clínico indicado por su médico tratante y no constituye un tratamiento experimental, ni implica procedimientos adicionales a los habitualmente realizados en su atención médica.

La hidroxicloroquina es un medicamento de uso clínico con un perfil de seguridad conocido. La participación en este estudio no implica riesgos adicionales distintos a los propios de su tratamiento médico habitual.

Su participación no genera costos adicionales distintos a los derivados de su atención médica regular. El medicamento es adquirido por sus propios medios como parte de su tratamiento clínico. No se otorgará compensación económica por participar en el estudio.

Toda la información será manejada de forma confidencial, codificada y utilizada exclusivamente con fines académicos y de investigación. En ningún momento se divulgarán datos que permitan su identificación.

Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe.

He leído y comprendido la información anterior y acepto participar de manera voluntaria en este estudio, estando conforme con que la posibilidad de éxito es variable, liberando al Dr. (Dres.) _____, al centro y a sus colaboradores de cualquier acción legal, penal civil o de cualquier otra que pudiera resultar.

Chihuahua, Chihuahua a _____ de _____ del 202__

Sra.

Sr.

Testigo

Testigo

Centro de Fertilidad de Chihuahua S. A. de C. V.
RFC CFC210813930 / Periférico de la Juventud 6103 Interior 1109 / Saucito
C.P. 31110 / Chihuahua, Chih. / Tel 614-411-1155



20 DE AGOSTO DEL 2024
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA
ASUNTO: CARTA DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DRA. STEPHANY PRISCILA ZAMBRANO TERRAZAS:
RESIDENTE DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.

P R E S E N T E.-

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la solicitud de protocolo de investigación de la **Dra. Stephany Priscila Zambrano Terrazas** residente de primer año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulada **"FACTORES ASOCIADOS CON DESENLACES REPRODUCTIVOS FAVORABLES CON EL USO DE HIDROXICLOROQUINA COMO INMUNOMODULADOR EN MUJERES CON PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE Y FALLA DE IMPLANTACIÓN"**.

Sin más por el momento se expide la presenta para los fines que el interesado convengan



DR. JAIME A. ESCÁRCEGA PRECIADO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA