

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



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

“IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROGESTERONA EN EL ÉXITO DE LAS TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL CENTRO DE FERTILIDAD GESTARE STAR MÉDICA”

POR:

DR. SAÚL OMAR GARCÍA BALLESTEROS

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

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO.

FEBRERO DE 2025



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



La tesis ***"IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROGESTERONA EN EL ÉXITO DE LAS TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL CENTRO DE FERTILIDAD GESTARE STAR MÉDICA"*** que presenta Saúl Omar García Ballesteros, 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. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DR. EDMUNDO BERÚMEN NAFARRATE
Jefe de enseñanza
Hospital Star Médica

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Profesor Titular de la Especialidad
Biología de la Reproducción Humana
Gestare, Hospital Star Médica

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Director de Tesis
Gestare, Hospital Star Médica

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Asesor
Gestare, Hospital Star Médica

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

Este estudio observacional, longitudinal y retrospectivo investigó la correlación entre los niveles séricos de progesterona el día de la transferencia embrionaria y los resultados de la reproducción asistida (RA) en una cohorte de 30 pacientes en el Centro de Fertilidad Gestare Star Médica (2022-2024). El objetivo primordial fue determinar si un nivel de progesterona >10.2 ng/mL optimiza las tasas de implantación y embarazo clínico.

A pesar de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las características basales y los resultados clínicos entre los grupos analizados (suplementación, no suplementación y ausencia de control previo), se identificó una tendencia clínica relevante. El grupo con suplementación de progesterona demostró una tasa de resultados positivos en la prueba de embarazo del 80%, sugiriendo un efecto beneficioso potencial de la optimización de progesterona.

Se concluye que la evaluación y modulación de los niveles de progesterona el día previo a la transferencia embrionaria es un factor crítico en la RA. La implementación de protocolos que incluyan monitoreo y suplementación personalizada podría incrementar las tasas de éxito. La asociación observada entre niveles de progesterona >10.2 ng/mL y mejores resultados subraya la necesidad de un manejo individualizado de las pacientes sometidas a RA, destacando la importancia de la progesterona en la optimización de los resultados clínicos.

Palabras clave: Reproducción asistida, progesterona, transferencia embrionaria, suplementación con progesterona.

Abstract

This observational, longitudinal, and retrospective study investigated the correlation between serum progesterone levels on the day of embryo transfer and assisted reproduction (AR) outcomes in a cohort of 30 patients at the Gestare Star Médica Fertility Center (2022-2024). The primary objective was to determine whether a progesterone level >10.2 ng/mL optimizes implantation and clinical pregnancy rates.

Despite the absence of statistically significant differences in baseline characteristics and clinical outcomes between the groups analyzed (supplementation, non-supplementation, and absence of prior monitoring), a relevant clinical trend was identified. The progesterone supplementation group demonstrated an 80% positive pregnancy test rate, suggesting a potential beneficial effect of progesterone optimization.

It is concluded that the assessment and modulation of progesterone levels the day before embryo transfer is a critical factor in AR. The implementation of protocols that include personalized monitoring and supplementation could increase success rates. The observed association between progesterone levels >10.2 ng/mL and improved outcomes underscores the need for individualized management of patients undergoing AR, highlighting the importance of progesterone in optimizing clinical outcomes.

Keywords: Assisted reproduction, progesterone, embryo transfer, progesterone supplementation.

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

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
*Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua*

PRESENTE. -

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la Tesis para titulación del **Dr. Saúl Omar García Ballesteros** residente de segundo año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulado **"IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROGESTERONA EN EL ÉXITO DE LAS TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL CENTRO DE FERTILIDAD GESTARE STAR MÉDICA"**. Culminando su ciclo académico el 28 de Febrero del 2025 sin adeudos en esta institución Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica.

Sin más por el momento se expide la presente para los fines que a la interesada convengan.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA PRECIADO

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA



ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
TÉCNICA O PROCEDIMIENTO.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
ASPECTOS ÉTICOS	23
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	24
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFIA.....	42



MARCO TEÓRICO

Durante el desarrollo embrionario, el endometrio y el miometrio se originan a partir del mesodermo, entre la octava y novena semanas son el resultado de la fusión de los conductos Müllerianos. Hasta las 20 semanas el endometrio está compuesto por una sola capa de un epitelio cilíndrico que descansa sobre una pared de estroma fibroso, posterior a esto el epitelio superficie se invagina en el estroma para formar estructuras glandulares. Al nacer el epitelio de superficie y las glándulas están bordeados por un epitelio cubico que no presentan signos de proliferación ni de secreción (1).

Durante el periodo reproductivo el endometrio sufre modificaciones morfológicas y fisiológicas que se caracterizan por su crecimiento, la diferenciación secretora y en ausencia de fecundación, la menstruación y la regeneración. Estas involucran las dos terceras partes superiores de la mucosa. El tercio inferior es la porción basal donde los cambios son mínimos. Estas modificaciones cíclicas están cíclicas están destinadas a generar un ambiente adecuado para la nidación (1).

Mecanismos de acción de las hormonas sexuales esteroideas

Las modificaciones morfológicas y fisiológicas del endometrio se producen bajo las influencias de los estrógenos y la progesterona, secretados por el ovario cíclicamente. El aspecto del endometrio nos permite confirmar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, así como demostrar que una mujer infértil ha ovulado. La acción de las hormonas esteroideas sobre el epitelio, estroma y endotelio se lleva a cabo de receptores específicos, los cuales son proteínas presentes en el núcleo de las células endometriales



y tienen afinidad específica por los estrógenos y la progesterona (2). La síntesis de los receptores de estrógenos y progesterona está bajo la dependencia de los estrógenos a través de los receptores de los estrógenos, la presencia de estos receptores es por lo tanto un marcador de la dependencia del endometrio. El tipo clásico de receptores de estrógenos se denomina ER α el cual se trata de una proteína de 595 aminoácidos, el segundo tipo de receptor ER β es una proteína de 485 aminoácidos, la síntesis de ambos receptores depende de los estrógenos a través del receptor ER α , ambos receptores se encuentran en los núcleos de las células glandulares, estromales, endoteliales y en las células del músculo liso de la pared de los vasos endometriales (3).

Los receptores de progesterona existen de dos formas PRA y PRB que se unen a la progesterona de forma similar. Los receptores ER α , ER β , PRA y PRB están más elevados durante los periodos preovulatorios y postovulatorio temprano, cuando las concentraciones séricas de estradiol son más elevadas. La progesterona inhibe la síntesis de los receptores ER α y PRB, este es la molécula más activa y su regulación por los estrógenos es más importante que la del receptor PRA. El PRB inhibe la síntesis del PRB, pero no así del PRA, mientras que el PRA inhibe la síntesis de los PRA y PRB (4). Los receptores de estrógenos ER α y ER β disminuyen y luego desaparecen del núcleo de las glándulas durante el final de la fase secretora.

En cambio, los receptores ER β persisten en el núcleo de las células estromales y de las células endoteliales de los vasos. Los receptores PRA y PRB también desaparecen del núcleo de las glándulas durante la fase secretora, pero el PRA persiste en el estroma (5).



Los estrógenos desempeñan un papel importante en la proliferación de las células endometriales, pero no son capaces de inducir proliferación en las células endometriales en cultivo por lo tanto su acción mitogénica probablemente se produzca de forma paracrina a través de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento similar a la insulina I y II y el factor de crecimiento transformante (6).

Las células endometriales poseen receptores para el factor de crecimiento epidérmico cuya síntesis está bajo la dependencia de los estrógenos (6).

Fase proliferativa

Esta fase corresponde a los primeros 14 días y está bajo la influencia de los estrógenos. Las modificaciones histológicas nos permiten determinar con precisión el día del ciclo, el estroma, las glándulas y los vasos proliferan durante toda la fase, con un pico cerca del décimo día, lo que lleva al aumento de tamaño de la mucosa endometrial. Esta fase se caracteriza por un aumento de la mitosis y síntesis de ADN y ARN estos cambios son más marcados a nivel del fondo y del cuerpo del uterino (7).

Las glándulas son rectas y perpendiculares al crecimiento de esta fase, luego se vuelven voluminosas y tortuosas durante la fase proliferativa intermedia y tardía. Están bordeadas por un epitelio pseudoestratificado, formado por células cilíndricas eosinofílicas. La vimentina ya no está presente en las glándulas de la fase secretora tardía. Finalmente se produce un aumento del número de culos y microvellosidades al nivel del epitelio de superficie y de las glándulas que se sintetizan bajo la influencia de los estrógenos, el



estroma está formado por células poco diferenciadas redondas y regulares con un núcleo hipercromático rodeado por una banda delgada de citoplasma, se identifican inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG que no parecen desempeñar un papel importante en la defensa inmunitaria local, contiene pocas células de Langerhans y no tiene plasmocitos (7).

Fase secretora

Inicia posterior a la ovulación y dura del día 14 - 28 del ciclo, esta fase se encuentra bajo la influencia de la progesterona y tiene una función anti estrogénica, la cual se realiza de dos maneras (9).

- 1.- inhibiendo la síntesis de los estrógenos, como consecuencia los receptores de progesterona dejan de sintetizarse.
- 2.- sintetizando 17B-hidroxideshidrogenasa al nivel de las glándulas, la cual convierte el estradiol en estroma.

Posterior a la ovulación, los cambios morfológicos del endometrio nos permitan fecharlo día a día, aunque también pueden existir variaciones en relación con la fecha calculada, por lo tanto, ya no se propone la dotación día a día. La dotación actualmente propone (9):

- Fase secretora temprana: día 15 a 19 del ciclo
- Fase secretora intermedia: corresponde a la ventana de implantación va del día 20 al 22 del ciclo
- La fase secretora tardía: desde el día 24 hasta la menstruación



Las primeras modificaciones es la disminución en la síntesis de ADN y mitosis, posteriormente desaparecen, las glándulas adquieren vacuolas subnucleares en cada célula a partir del día 17 del ciclo, con núcleos que adoptan forma de empalizada. La acumulación y síntesis de glucógeno constituyen un fenómeno único del endometrio. El desarrollo de mitocondrias gigantes proviene de una demanda importante de energía para metabolizar el glucógeno (9).

Un sistema de cadena nucleolar en las glándulas es específico de las mujeres en periodo postovulatorio (9). En el día 18 las vacuolas de glucógeno son subnucleares y supra nucleares, a partir del día 19 las vacuolas son solo supra nucleares y existe una secreción apocrina del citoplasma, rico en glucoproteínas que se manifiesta por una protrusión y desprendimiento de la porción apical de las células, la secreción es máxima en el día 21 del ciclo y coincide con la fecha de implantación del blastocisto si se produjo la fecundación, este periodo se ha definido como ventana de implantación, ya que se trata de un periodo corto durante el cual es posible la implantación. Después de este periodo el endometrio se vuelve refractario, la apoptosis no se observa en la fase proliferativa gracias a la proteína bcl-2 (10).

Comienza a visualizarse en el momento de la implantación, esta apoptosis en las glándulas podría facilitar la secreción máxima durante este periodo y la disminución progresiva del volumen de las glándulas durante el resto de la fase secretora. Otra proteína que podemos observar son las micovillosidades de tipo 1 la cual se localiza en la superficie del epitelio endometrial y tienen como función limitar la adhesión y por ende la



implantación en la superficie materna, una disminución en los niveles de esta proteína podría favorecer la adhesión de embriones de mala calidad (10).

Las integrinas son moléculas de adhesión para los componentes de la matriz extracelular como la laminina, colágeno de tipo IV y la fibronectina, estas son consideradas como marcadores de la receptividad endometriales. La integridad $\alpha v\beta 3$, receptor de la vitronectina se sintetiza en la ventana de implantación, la cual algunos autores la mencionan como una manera de predecir una mala receptividad endometrial ya que se ha detectado en casos de infertilidad como en patología tubárica o endometriosis (11).

El estroma endometrial está formado por fibroblastos los cuales responden a las hormonas esteroideas mediante sus receptores. A partir del día 20 del ciclo el estroma presenta modificaciones, la aparición de edema que se produce bajo la acción de prostaglandinas (E_2 y F_2) producidas por las células del estroma y la progesterona. La prostaglandina E_2 favorece la permeabilidad capilar al favorecer la liberación de histamina que produce edema en el estroma. También genera actividad mitótica endotelial y el aumento de filamentos perivasculares (3).

Se han identificado receptores de estrógenos y progesterona en la pared muscular de los vasos, los estrógenos y progesterona desempeñan un papel en la proliferación vascular del endometrio a través de sus receptores. Sin embargo, las prostaglandinas parecen ser el principal factor que induce la actividad mitótica vascular. La progesterona induce la predecidualización, esta inicia el día 23 del ciclo, alrededor de las arterias



espirales y se extiende después del día 24 a todo el estroma funcional (12). Se caracteriza por un aumento en la síntesis de ADN nuclear y de la mitosis, no se conoce el mecanismo por el cual los factores de crecimiento inducen dicha mitosis. Las células predecidualizadas no contienen receptores ERa, contienen receptores de progesterona y receptores ERB lo que sugiere una acción selectiva de los estrógenos A través de los receptores ERB (13).

Las células predecidualizadas producen sustancias inmunosupresoras, la proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, prolactina y relaxina, también poseen propiedades fagocíticas y digieren el colágeno extracelular, esto favorece la destrucción del estroma durante la menstruación. El colágeno de tipo IV favorece la unión de las células del trofoblasto y la adhesión de las células decidualizadas, por lo que interviene³ en los mecanismos de permeabilidad y nutrición de las células del trofoblasto. Una disminución del colágeno de tipo IV o un aumento en su degradación por acción de la collagenasa podrían inducir anomalías metabólicas en el feto y causas un aborto (14).

Los leucocitos constituyen una parte de las células estromales, las cual corresponde a cerca del 7% durante la fase proliferativa y al principio del embarazo hasta en un 30%. La apoptosis localizada a nivel de los linfocitos en el estroma sirve para controlar la adhesión del trofoblasto, los macrófagos presentes podrían desempeñas un papel en la implantación y el mantenimiento del embarazo a través de regular la actividad de las citocinas y por ende su acción inmunosupresora (15).



Fase menstrual

La menstruación es el resultado de una auto digestión y necrosis isquémica ocasionada por las prostaglandinas. En la primera parte de la fase secretora las enzimas líticas están en los lisosomas, los cuales son estabilizados por la acción de la progesterona. Durante la segunda parte de la fase secretora pierden su integridad la membrana de los lisosomas, por lo que las enzimas son descargadas en el citoplasma y los espacios intracelulares (16).

Estas enzimas líticas difieren los elementos celulares. El papel de las metaloproteinasas es de suma importancia ya que estas degradan la matriz extracelular, también alteran la membrana basal de los vasos, lo que ocasiona la pérdida de las células endoteliales y la extravasación de los eritrocitos. Se produce una trombosis vascular a nivel del endotelio. Las prostaglandinas F2 y E aumentan durante la fase secretora y alcanzan su máximo en la fase menstrual lo que ocasiona isquemia en la porción funcional. Esta isquemia ocasiona descamación del tejido que da lugar a la menstruación (16).

Fase regenerativa

Inicia al momento de la menstruación y corresponde a los primeros días de la fase proliferativa. Las células del estroma de la porción basal de la mucosa proliferan para reemplazar al endometrio descamado y participan a continuación en la integridad de la mucosa. Esto se asocia a la regeneración del epitelio, con regeneración de las glándulas a nivel basal y del epitelio de superficie de las porciones peritubáricas e ístmica (17).



La infertilidad se define se define como una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección o debido a un deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse. En la actualidad más de 186 millones de personas en todo el mundo se ven afectadas (17).

Variaciones fisiológicas de la fertilidad

La fecundabilidad disminuye progresivamente a partir de los 30 años, sin embargo, a partir de los 35 años de edad empieza a disminuir de forma precoz, de tal manera que a partir de los 45 años prácticamente es nula, los mecanismos son una pérdida de la cantidad de ovocitos, un aumento de aneuploidía, una mayor exposición a factores ambientales, así como un mayor número de infección y enfermedades genitales (18).

Las técnicas de reproducción asistida son un grupo de procedimiento biológicos y médicos que requieren de la manipulación de uno o de ambos gametos para lograr un embarazo de la pareja con infertilidad. Entre estas técnicas tenemos la fecundación in vitro (FIV) la cual consiste en realizar la fecundación en un laboratorio juntando ambos gametos para realizar una transferencia de los embriones al útero. Frente a los fracasos de la FIV convencional debido a la patología espermática, han aparecido nuevas técnicas como la inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI) la cual consiste en realizar la fertilización de un ovocito, seleccionando un espermatozoide y posteriormente inyectarlo en el citoplasma del ovocito.



Tan solo en Francia en el año 2014 nacieron 25 208 niños como resultado de las diversas técnicas de reproducción asistida es decir el 3.07 % de los nacimientos (19).

Existen varias indicaciones para FIV convencional - ICSI las cuales las resumiremos a continuación (19).

Infertilidad tubárica

En presencia de infertilidad de origen tubárica se debe realizar una evaluación inicial para evitar el cambio a la FIV, permitiendo así una fertilidad espontánea. Sin embargo, existen casos como el de hidrosalpinx el cual genera una disminución en la eficacia en las técnicas de reproducción asistida, por lo que requieren tratamiento quirúrgico previo, otros casos como la ausencia de trompas, oclusiones tubáricas multifocales o reparación tubárica, en la cual el éxito de la cirugía es muy bajo y la FIV se convierte en la mejor opción (19).

Infertilidad por endometriosis

Esta es una patología crónica, la cual da síntomas variados, es difícil de llegar a su diagnóstico, tardado años en conseguirlo. Su definición es la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. La podemos observar en el 25 - 50% de las pacientes con infertilidad inexplicada, aunque podemos establecer una relación, los mecanismos fisiopatológicos son pocos claros. La resonancia magnética es el examen complementario de elección. El tratamiento con técnicas de reproducción asistida puede decidirse de manera inmediata o posterior a intentar un embarazo espontáneo entre 6 y 12 meses.

No se recomienda el tratamiento quirúrgico de los endometriomas menores a 6 cm antes de la FIV. El tratamiento quirúrgico disminuye la reserva ovárica para un beneficio en términos de éxito de la FIV. Cuando el endometrio mide > 6 cm se recomienda la exploración quirúrgica para descartar un riesgo neoplásico. La recomendación es disminuir el tamaño del endometrioma, mediante la esclerosis del endometrioma o el bloqueo ovárico mediante análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas por 3 - 6 meses (21).

Cuadro 1 - Infertilidad de origen masculino.

Causas endocrinas	Hipogonadismo hipogonadótropo: - congénito: síndrome de Kallmann - adquiridos: tumor, enfermedad infiltrante, hiperprolactinemia, ingesta de hormonas exógenas, hemocromatosis, etc. Hipogonadismo gonadótropo: - congénito: síndrome de Klinefelter, anomalía de los receptores de andrógenos - adquirido: infecciones virales, tratamientos, factores ambientales (tabaco, hipertermia, pesticidas, etc.)
Causas genéticas	Microdelección del cromosoma Y, translocaciones, mucoviscidosis
Anomalías de desarrollo de las estructuras espermáticas	Criptorquidia, cáncer testicular, varicocele Causas obstructivas o ausencia de elementos anatómicos (ejemplo: agenesia bilateral de los conductos deferentes)
Idiopáticas	

Infertilidad masculina

La fecundación in vitro es útil para tratar problemas masculinos porque la cantidad de espermatozoides para obtener la fertilización es menor. La indicación principal de ICSI que representa el 50 % de las indicaciones es la oligoastenoteratospermia (OAT) y en el 5 - 7 % de los casos de ICSI se realiza con espermatozoides obtenidos a nivel testicular o epididimario. La indicación actual de ICSI es si se recupera menos de 1 millón de espermatozoides por prueba de migración supervivencia (PMS). Varios estudios muestran evidencia que el uso de ICSI cuando los parámetros espermáticos masculinos



presentan alteraciones grandes presenta mejores tasas de fecundación e implantación contra la FIV (22).

Infertilidad inexplicable o idiopática

En ausencia de etiología posterior a una evaluación completa (23). La ecografía endovaginal permite analizar la apariencia y el grosor del endometrio que varían durante el ciclo, al principio suele ser delgado y al final del ciclo se engrosa hasta alcanzar un diámetro de entre 7 y 14 mm. A partir del día 12 adquiere un aspecto trilaminar. Estos son aspectos que influyen en la implantación del embrión. Debemos saber que un endometrio por debajo de los 7 mm reduce de manera importante la implantación embrionaria (24).

Sea cual sea el protocolo de estimulación utilizado todas las gonadotropinas afectan a la receptivas endometrial de forma moderada a grave. Es este caso solo la opción de congelar los embriones podría combatir este efecto adverso (24).

Desencadenamiento de la ovulación

De manera natural la ovulación suele ser mono folicular, y se produce después del pico de LH que se extiende a lo largo de 48 hrs, permitiendo la ruptura y posterior liberación de los ovocitos. Durante los ciclos de estimulación la ovulación suele ser multifolicular y determinar el momento óptimo de la administración del desencadenante de la ovulación es primordial para una cantidad mayor de ovocitos maduros. No existen criterios específicos, pero generalmente utilizamos (25):



- E2 > 250 pg/ml por folículo maduros
- A menos 3 folículos mayores o igual a 16-18 mm
- Endometrio > 7 mm

Existen diferentes moléculas para desencadenar la ovulación; hCG la cual se usa a una dosis de 5000 a 10000 UI, la cual actúa directamente sobre el ovario. Los agonistas de GnRH gracias a la liberación de FSH y LH lo cual induce un pico endógeno de LH. La ventaja de desencadenar la ovulación con agonistas es disminuir la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica y mecanismo más fisiológico del ovario (25).

Fase lútea después de la transferencia

La fase lútea se extiende desde el día 14 hasta el día 28 del ciclo, desde la ovulación hasta la menstruación o prueba de embarazo. Esta fase es muy importante porque condiciona la ventana de implantación, que es el momento en que el embrión entra en contacto con el endometrio. Esta interacción es posible gracias a la acción de la progesterona secretada por el cuerpo lúteo. La progesterona permite la diferenciación y posterior maduración del endometrio. En los ciclos sometidos a terapias de reproducción asistida, son caracterizados por presentar una fase lútea anormal (26).

Las recomendaciones actuales de las sociedades científicas son persistentes en los beneficios del soporte de la fase lútea sobre la tasa de embarazo.



Existen 4 moléculas:

- 1.- gonadotropina coriónica humana
- 2.- progesterona
- 3.- agonistas de la GnRH
- 4.- LH

En un estudio reciente indica que la progesterona se asocia con una mayor tasa de nacidos vivos, en comparación con el placebo y con la cGH la cual aumenta la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que en la práctica clínica solo utilizamos la progesterona como soporte de la fase lútea (27).

No existe diferencia significativa entre la administración de progesterona vía vaginal en comparación con la vía intramuscular, sin embargo, la vía intramuscular presenta una mayor cantidad de efectos adversos (dolor, inflamación, neumonía eosinofílica) por lo que es preferible utilizar la vía vaginal. La progesterona oral presenta un primer paso hepático por lo que su biodisponibilidad es inferior (28).

Actualmente no existe un consenso sobre la duración de la suplementación con progesterona, los estudios no informan diferencias significativas en el número de nacidos vivos durante el cese de la administración de progesterona el día de la prueba de embarazo. Sin embargo, normalmente en la práctica clínica se utiliza la suplementación hasta la semana 10 - 12 de amenorrea (29).



Los niveles bajos de progesterona sérica el día de la transferencia de embriones, están ampliamente relacionados con un menor número de embarazos por ciclos de preparación endometrial, cuando los niveles séricos de progesterona se encuentran por debajo de 9.2 mg/dl tuvieron una tasa de embarazo 20 % menor que aquellas con un nivel más alto (30).

Esto plantea dos incógnitas ¿los ciclos con donación de ovocitos también serían aplicables en pacientes tratadas con óvulos propias?, ¿esto podría resolverse valorando los niveles de progesterona el día de la transferencia y aumentando la dosis de progesterona? Para responder a la primera pregunta se realizó un estudio prospectivo en el que se evaluaron 1205 pacientes con ovocitos donados y propios, el cual tuvo como resultado que niveles bajos de progesterona presentaron un OPR significativamente menor - 17.8 %, tasa de nacidos vivos menor - 16.5% y una tasa de aborto clínico mayor > 9.5% (31).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La suplementación con progesterona es una parte vital y esencial en las terapias de reproducción asistida, particularmente cuando se ha de realizar la transferencia de embriones. La progesterona juega un papel clave en la preparación del endometrio para la implantación y el poder mantener un ambiente dentro del útero óptimo para que pueda llevarse a cabo el desarrollo del embrión. Sin embargo, los niveles óptimos de progesterona en el día de la transferencia embrionaria aún son objeto de debate en la literatura.



Estudios recientes han evidenciado que los niveles insuficientes, así como excesivamente elevados de progesterona pueden llegar a tener un impacto negativo en las tasas de implantación y en el éxito de los tratamientos en reproducción. Esto señala la importancia de identificar cuáles son los niveles óptimos de progesterona sérica que aumente las probabilidades de un resultado favorable. No obstante, la falta de consenso sobre estos niveles ideales crea un desafío, ya que los protocolos actuales no están estandarizados y pueden variar de acuerdo a los centros de fertilidad, las características de cada paciente y los tipos de tratamientos utilizados.

Por este motivo debemos de investigar y determinar los niveles más adecuados de progesterona en el día de la transferencia embrionaria. Esto nos ayuda a optimizar los resultados, y también establecer guías más claras al momento de administrar una suplementación hormonal, beneficiando así a las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el nivel óptimo de progesterona sérica en el día de la transferencia embrionaria que nos ayude a maximizar las tasas de implantación y éxito del embarazo en pacientes sometidas a terapias de reproducción asistida?



HIPÓTESIS

Existe un nivel óptimo de progesterona sérica >10.2 Ng/ml en el día de la transferencia embrionaria que maximiza las tasas de implantación y éxito del embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. Valores fuera de este rango podrían estar asociados con una menor probabilidad de implantación y éxito gestacional.

JUSTIFICACIÓN

La reproducción asistida es una herramienta importante para el tratamiento de las pacientes con infertilidad, una condición que afecta a millones de parejas en todo el mundo. Entre los factores más importantes para el éxito de esta terapia es la adecuada preparación del endometrio por lo que este proceso es fundamental, y la progesterona juega un papel crucial. Esta hormona es indispensable para garantizar la receptividad endometrial y el mantenimiento del embarazo en sus etapas iniciales. Sin embargo, a pesar de su importancia, no existe un consenso definitivo sobre los niveles óptimos de progesterona el día de la transferencia embrionaria.

La evidencia científica reciente sugiere que los niveles insuficientes, así como los niveles excesivos de progesterona pueden estar asociados con una disminución en las tasas de implantación, lo que resalta la necesidad de identificar un rango óptimo que favorezca los desenlaces reproductivos. Establecer este rango nos permitiría optimizar las tasas de éxito en las terapias de reproducción asistida, así como reducir los costos emocionales, económicos y físicos derivados de los resultados no favorables.



Además, esta investigación contribuiría a la estandarización de protocolos clínicos, facilitando una atención más personalizada y mejorando la eficiencia en el uso de los recursos médicos. Dado el aumento en el número de pacientes que recurren a este tipo de técnicas, generar evidencia científica sobre los niveles óptimos de progesterona resulta crucial para ofrecer un enfoque basado en evidencias, que incremente las posibilidades de éxito y disminuya los riesgos asociados a la suplementación hormonal.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que el nivel óptimo de progesterona sérica >10.2 Ng/ml el día de la transferencia embrionaria aumenta las tasas de implantación y el éxito del embarazo en las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Cuantificar los niveles séricos de progesterona el día previo a la transferencia de embriones en pacientes sometidas a protocolos de fertilización in vitro.
2. Analizar la relación entre los niveles de progesterona sérica y las tasas de implantación embrionaria.
3. Comparar las tasas de éxito en la transferencia de embriones en pacientes sin control de niveles de progesterona, pacientes con suplementación de progesterona y pacientes que no requirieron suplantación.
- 4.



MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, comparativo, retrospectivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes atendidas en el centro de fertilidad Gestare Star Médica Chihuahua, con diagnóstico de infertilidad entre el año 2021 y 2024.

LUGAR DE REALIZACIÓN

En el centro de fertilidad Gestare Star Médica Chihuahua.

8.4 MUESTRA

Se incluyó un total de 30 mujeres que fueron sometidas a terapias de reproducción asistida en el centro de Fertilidad Gestare Star Médica en la ciudad de Chihuahua entre el periodo de enero del 2022 y diciembre del 2024.

8.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.5.1 Criterios de inclusión

- Edad materna igual o menor a 38 años al momento del tratamiento.
- Índice de masa corporal igual o menor a 35.
- Niveles séricos de progesterona registrados en el día previo a la transferencia.
- Ciclos de transferencia de embriones frescos o vitrificados con preparación endometrial. documentada y siguiendo protocolos estándar.
- Disponibilidad de datos clínicos completos.
- Pacientes sin diagnóstico de falla de implantación.

8.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con tratamientos incompletos o ciclos cancelados que impidieron la transferencia de embriones.
- Presencia de enfermedades graves que puedan interferir en los resultados como lo son enfermedades autoinmunes o insuficiencia ovárica prematura.

8.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

8.6.1 Variable Independiente

Variable	Definición	Indicador	Tipo y escala de medición
Niveles séricos de progesterona	Concentración de esta hormona en el suero sanguíneo, mediante análisis de laboratorio	Ng/ml	Cuantitativa continua
Grupo de estudio	Clasificación de las pacientes de acuerdo con el protocolo de manejo de los niveles séricos de progesterona.	1. Pacientes sin control de niveles de progesterona. 2. Pacientes con suplementación de progesterona. 3. Pacientes que no requirieron suplementación.	Cualitativa nominal

8.6.2 Variable Dependiente

Variable	Definición	Indicador	Tipo y escala de medición
Tasa de implantación embrionaria	La tasa de implantación embrionaria se define como el porcentaje de embriones transferidos que logran implantarse en el endometrio, lo cual se confirma mediante la presencia de un saco gestacional en una ecografía transvaginal.	Porcentaje	Cuantitativa continua

8.6.3 Variable de Control

Variable	Definición	Indicador	Tipo de variable y escala de medición
Tipo de protocolo de preparación endometrial	Conjunto de estrategias y medicamentos utilizados para estimular el desarrollo y maduración de los folículos ováricos con el fin de obtener óvulos de buena calidad para terapias de reproducción asistida	Protocolo	Cualitativa nominal
Tipo de transferencia de embriones	Procedimiento medico en el campo de la reproducción asistida que consiste en colocar los embriones en el útero de una mujer con el objetivo de lograr el desarrollo de un embarazo	1.Vitrificados 2.Frescos	Cualitativa nominal
Edad materna	Número de años cumplidos al momento de iniciar un tratamiento de reproducción asistida	años	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal	Medida utilizada para evaluar el peso corporal en relación con la altura de la persona	IMC	Cuantitativa continua
Número de embriones transferidos	Cantidad de embriones que se colocan en el útero de la mujer sometida a terapias de reproducción asistida	Número	Cuantitativa discreta



TÉCNICA O PROCEDIMIENTO

Selección de pacientes: Se incluyó una muestra total de 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para el estudio. Las pacientes fueron seleccionadas en el Centro de Fertilidad Gestare StarMédica Chihuahua. Las características clínicas de cada paciente; edad, índice de masa corporal, diagnóstico y protocolo de estimulación ovárica, fueron registrados con anterioridad.

Preparación para la transferencia embrionaria: Se realizó la transferencia de embriones en fresco o congelados, garantizando una preparación endometrial adecuada administrando un tratamiento a base de estrógenos y progestágenos.

Obtención de muestras de sangre para medir los niveles de progesterona: Las muestras de sangre fueron recabadas un día antes de la transferencia de embriones, entre las 08:00 a.m. y las 10:00 a.m., para evaluar los niveles séricos de progesterona.

Transferencia embrionaria: La transferencia se realizó en quirófano el cual se encuentra totalmente equipado para asegurar una atención de muy alta calidad. Durante el procedimiento, se utilizó un ultrasonido SAMSUNG HS40 para guiar la transferencia de los embriones. Se registro el número y la calidad de los embriones transferidos.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados fueron ingresados en formato Excel y se procesaron utilizando el software estadístico EPIINFO versión 7.2.6.0 y MINITAB 21. Se realizó un análisis descriptivo utilizando la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Se empleó la prueba de Chi-cuadrada para la comparación de variables cualitativas, y el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba t de Student para las variables cuantitativas, considerando un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en estricto cumplimiento con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, específicamente en su Título Quinto (38), referente a la Investigación para la Salud (Capítulo Único), considerando los artículos 100 y 101.

Los aspectos éticos de esta investigación se alinean con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, en su última revisión realizada en Brasil en 2013 (39), en lo que respecta a la investigación médica en seres humanos. Asimismo, se adhieren a los lineamientos y principios generales establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, cumpliendo con los artículos 13 y 14 (fracciones I, II, III, IV, V, VII y VIII) del Título Segundo, que aborda los aspectos éticos de la



investigación en seres humanos. De acuerdo con el artículo 17 de este mismo título, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que se basa en la revisión de expedientes clínicos, sin intervenir ni modificar intencionadamente las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes (38).

La recolección de datos se centró en antecedentes personales y en el estado fisiopatológico de las pacientes en el momento de la hospitalización. Se respetó el anonimato de las participantes y se garantizó la discreción en el manejo de la información. Además, se veló por los derechos de justicia, autonomía, beneficio y no maleficencia de las participantes, asegurando la confidencialidad de los datos recolectados.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Investigador responsable

RECURSOS MATERIALES:

Las actividades del Protocolo están diseñadas para ser llevadas a cabo con los materiales propios del investigador.

RECURSOS FINANCIEROS:

No se requiere inversión extra en la captación de materiales.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2024		2025		
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR
Selección del tema		X			
Recopilación bibliográfica		X			
Marco teórico		X	X		
Justificación			X		
Elaboración de hipótesis			X		
Realizar diseño de investigación			X		
Someter a evaluación por comité local de Investigación			X		
Inicia recolección de datos			X		
Análisis estadístico de datos				X	
Resultados finales				X	
Entrega y presentación del proyecto				X	

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron un número idéntico de participantes en cada categoría. Cada grupo representa el 33.33% del total de 30 pacientes analizados. Esto indica que la muestra se encuentra balanceada en cuanto a la presencia o ausencia de suplementación con progesterona, así como en la falta de control previo de sus niveles.

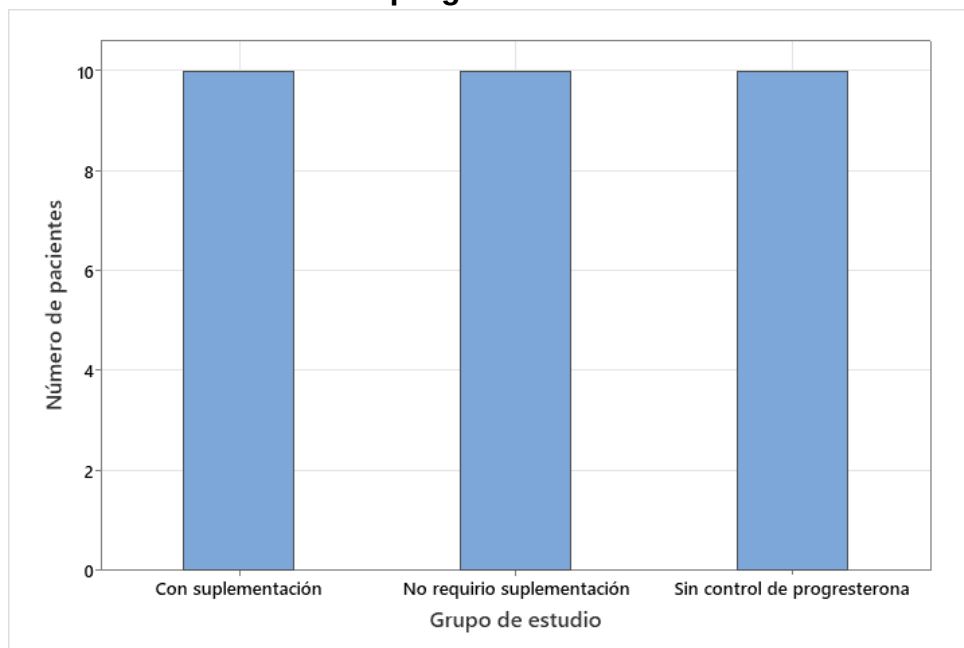
Tabla 1 y Gráfica 1.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según la suplementación y control previo de progesterona

Grupo de estudio	Frecuencia	Porcentaje
Con suplementación de progesterona	10	33.33%
No requirió suplementación con progesterona	10	33.33%
Sin control previo de progesterona	10	33.33%
Total	30	100.00%

Gráfica 1.

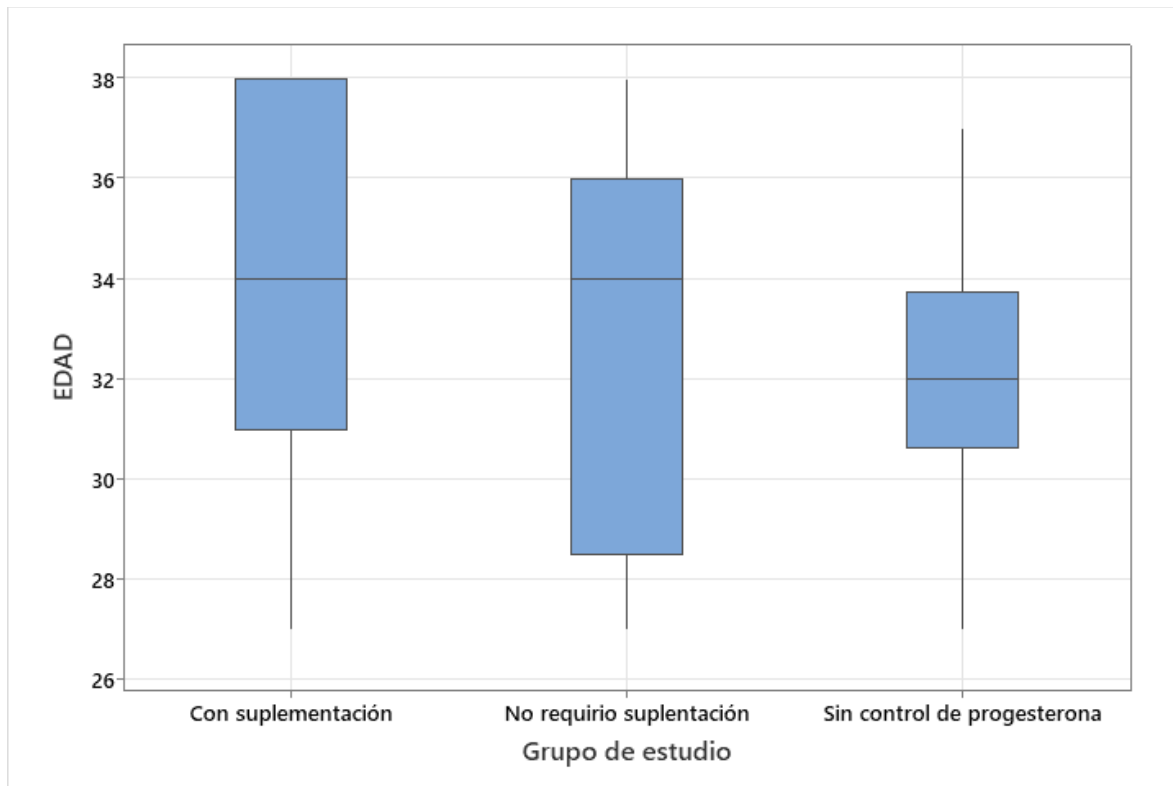
Distribución de los pacientes según la suplementación y control previo de progesterona



Los resultados muestran que la edad promedio de los participantes varía ligeramente entre los tres grupos. El grupo que recibió suplementación con progesterona tuvo una edad media de 34.0 años, seguido por el grupo que no requirió suplementación con una media de 32.7 años, y el grupo sin control previo de progesterona con una media de 32.06 años. Sin embargo, la variabilidad dentro de los grupos es considerablemente diferente, siendo mayor en los dos primeros grupos y menor en el grupo sin control previo (desviación estándar de 4.03, 4.08 y 2.88, respectivamente). El análisis estadístico arroja un valor de ANOVA, F de 0.7115 y un valor de p de 0.49988, lo que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los grupos. Gráfica 2.

Gráfica 2.

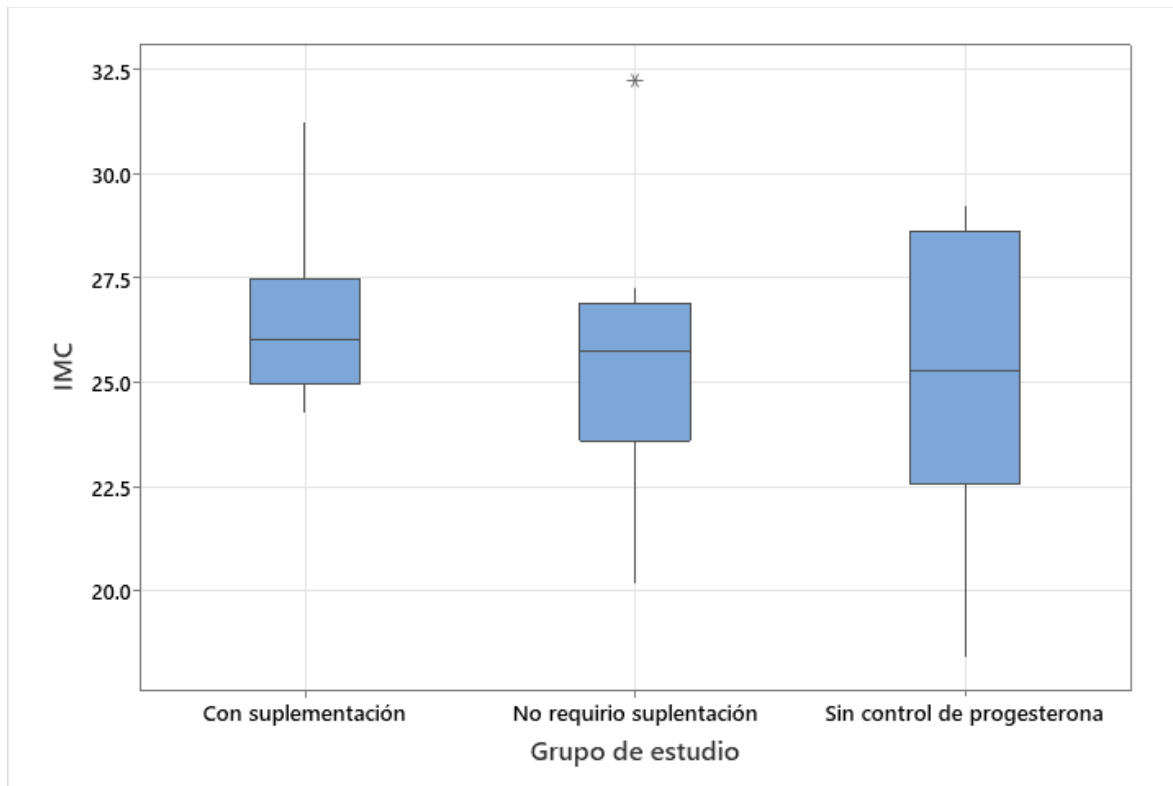
Comparación de la edad promedio según el grupo de suplementación con progesterona



El índice de masa corporal (IMC) promedio es similar entre los tres grupos. El grupo que recibió suplementación con progesterona presentó un IMC medio de 26.60, seguido del grupo que no requirió suplementación con un IMC de 25.61 y el grupo sin control previo con un IMC de 25.37. El análisis de varianza (ANOVA) arroja un valor de F de 0.44798 y un valor de p de 0.64376, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en el IMC entre los grupos. Esto sugiere que la variable IMC no influye de manera relevante en la asignación a cada grupo y que las comparaciones entre ellos pueden realizarse sin que el IMC represente un factor de confusión importante. Gráfica 3.

Gráfica 3.

Comparación del IMC promedio según el grupo de suplementación con progesterona



En relación con la distribución de los protocolos de inducción utilizados en los diferentes grupos de estudio. En todos los grupos, los protocolos más empleados fueron gonol y gonol-pergoveris. En el grupo con suplementación de progesterona, el 70% de los pacientes recibió gonol-pergoveris, mientras que en los otros dos grupos este protocolo se utilizó en el 30% y 40% de los casos, respectivamente. gonol fue el segundo protocolo más frecuente, con un 30% de uso en los grupos con suplementación y sin control previo, y un 50% en el grupo que no requirió suplementación.

Otros protocolos, como gonál-merapur, merapur, merapur-recovelle y merapur-pergoveris, fueron utilizados en muy pocos casos, lo que indica que su aplicación fue menos común en la muestra analizada. El análisis estadístico mediante la prueba de $\chi^2 = 12.5844$ con una $p = 0.4$, lo que indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los protocolos de inducción entre los grupos. Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de protocolos de inducción según el grupo de suplementación con progesterona

Protocolo de Inducción	Grupo de estudio					
	Con suplementación de progesterona		No requirió suplementación con progesterona		Sin control previo de progesterona	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Gonal	3	30.00%	5	50.00%	3	30.00%
Gonal - merapur	0	0.00%	1	10.00%	0	0.00%
Gonal - merional	0	0.00%	0	0.00%	1	10.00%
Gonal - pergoveris	7	70.00%	3	30.00%	4	40.00%
Merapur	0	0.00%	0	0.00%	1	10.00%
Merapur - recovelle	0	0.00%	1	10.00%	0	0.00%
Merapur-pergoveris	0	0.00%	0	0.00%	1	10.00%
Total	10	100.00%	10	100.00%	10	100.00%

Los resultados muestran la distribución del tipo de transferencia embrionaria en los diferentes grupos de estudio. En los grupos con suplementación de progesterona y sin control previo de progesterona, el 70% de los procedimientos correspondió a transferencias en fresco, mientras que el 30% fueron transferencias vitrificadas. En contraste, en el grupo que no requirió suplementación de progesterona, esta distribución fue inversa, con un 70% de transferencias vitrificadas y solo un 30% de transferencias en fresco. El análisis de Chi-cuadrado arroja un valor de 4.3439 con una probabilidad de 0.114, lo que indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la distribución del tipo de transferencia entre los grupos. Tabla 3.

Tabla 3. Distribución de método de transferencia según el grupo de suplementación con progesterona

Transferencia	Grupo de estudio					
	Con suplementación de progesterona		No requirió suplementación con progesterona		Sin control previo de progesterona	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Fresco	7	70.00%	3	30.00%	7	70.00%
Vitrificado	3	30.00%	7	70.00%	3	30.00%
Total	10	100.00%	10	100.00%	10	100.00%

En los grupos con suplementación de progesterona y sin suplementación, el 80% de los procedimientos involucró la transferencia de dos embriones, mientras que el 20% correspondió a la transferencia de un solo embrión. En el grupo sin control previo de progesterona, la transferencia de dos embriones fue menos frecuente (60%), mientras que la transferencia de un solo embrión fue más común (40%). El análisis de Chi-cuadrado arroja un valor de 1.3636 con una probabilidad de 0.5057, lo que indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la distribución del número de embriones transferidos entre los grupos.

Esto sugiere que la cantidad de embriones transferidos no estuvo influenciada por la suplementación con progesterona ni por la ausencia de un control previo de sus niveles.

Tabla 4.

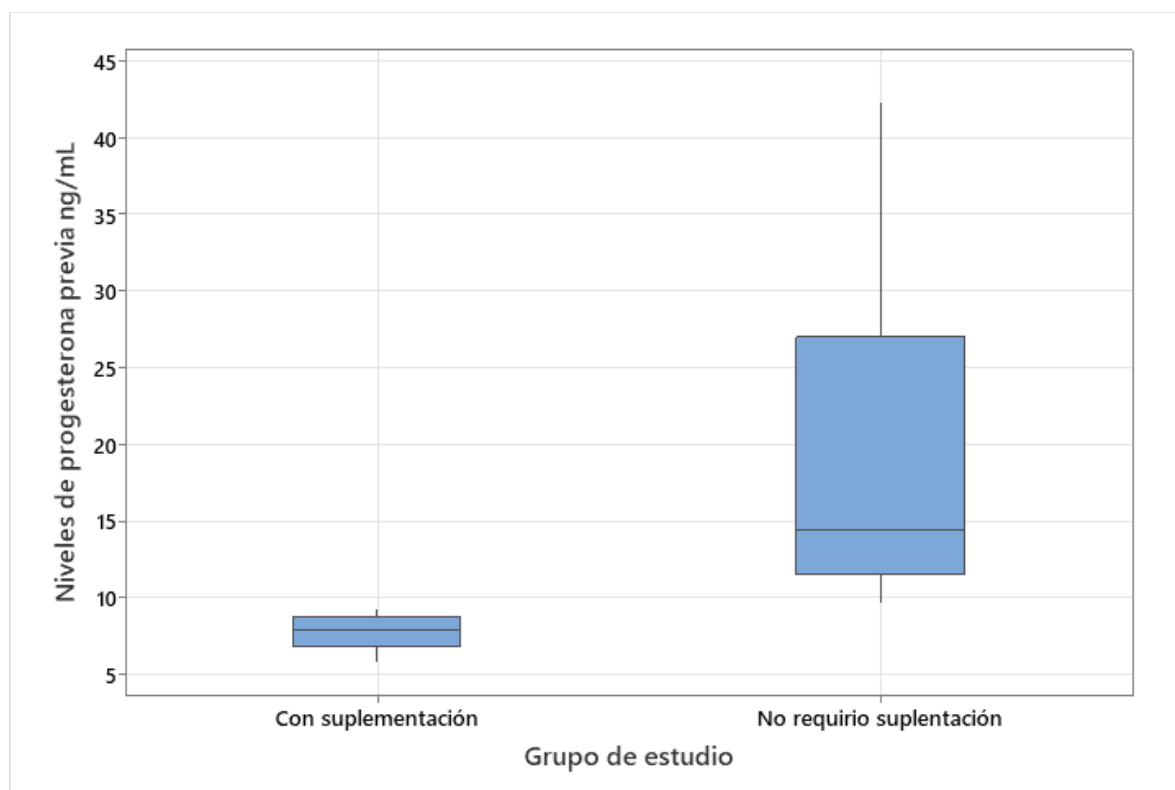
Tabla 4. Distribución de número de embriones transferidos según el grupo de suplementación con progesterona

Embriones transferidos	Grupo de estudio					
	Con suplementación de progesterona		No requirió suplementación con progesterona		Sin control previo de progesterona	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
1	2	20.00%	2	20.00%	4	40.00%
2	8	80.00%	8	80.00%	6	60.00%
Total	10	100.00%	10	100.00%	10	100.00%

Los resultados muestran una diferencia notable en los niveles de progesterona entre los dos grupos. En el grupo con suplementación de progesterona, el nivel promedio de progesterona fue de 7.78 ± 1.10 ng/mL, lo que indica una pequeña variabilidad entre los participantes. Por otro lado, el grupo que no requirió suplementación con progesterona presentó un nivel promedio de 19.78 ± 12.40 ng/mL, lo que sugiere una mayor variabilidad en los niveles de progesterona.

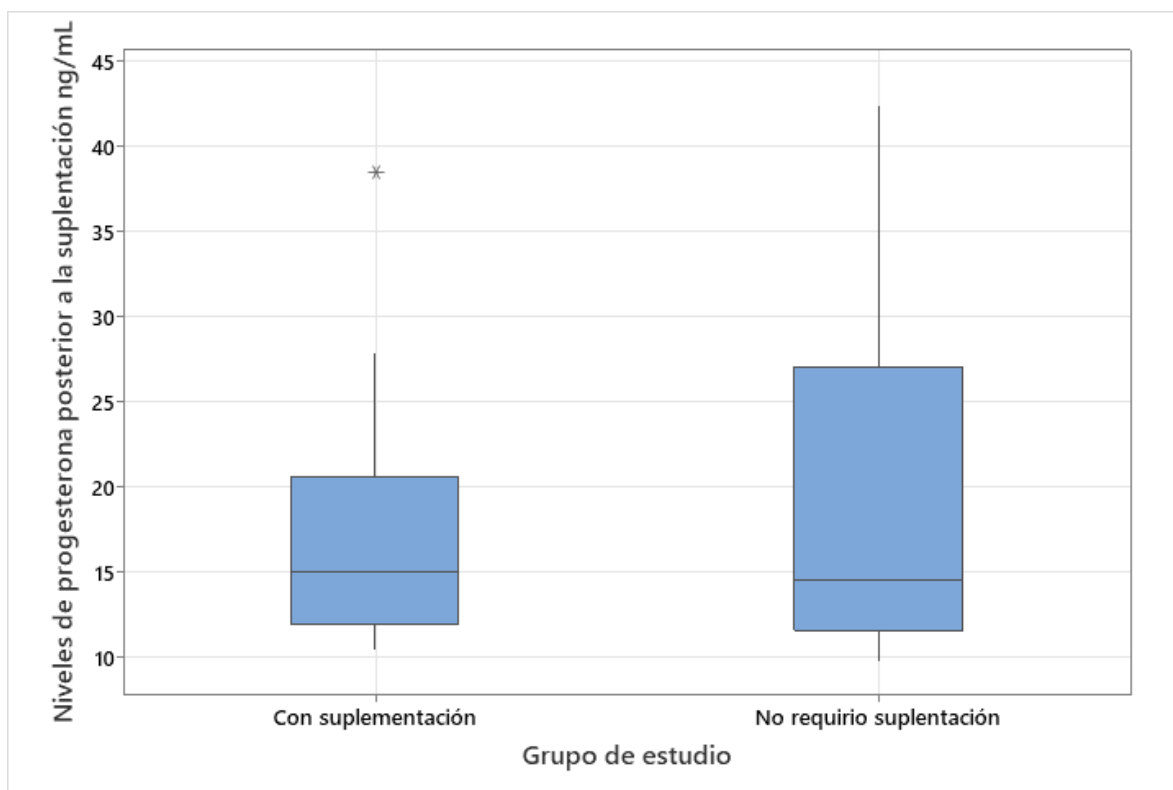
El análisis estadístico revela un valor t de -3.05 con un valor p de 0.0069, lo que indica que la diferencia en los niveles de progesterona basal entre los dos grupos es estadísticamente significativa. Gráfica 4.

Gráfica 4. Comparación de los niveles de progesterona basal promedio según el grupo de suplementación con progesterona



Los niveles de progesterona post-suplementación, en el grupo con suplementación de progesterona tuvo un promedio de 17.84 ± 8.86 ng/mL, al compararlo con los niveles basales de progesterona del grupo sin suplementación (19.78 ± 12.40 ng/mL). El análisis estadístico muestra un valor de t de -0.40 y un valor de p de 0.6914, lo que indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de progesterona entre los dos grupos. Esto sugiere que, después de la suplementación, los niveles de progesterona no difieren de manera significativa entre los grupos que recibieron suplementación y los que no, lo que podría indicar que la suplementación no tuvo un impacto relevante en los niveles post-suplementación en este caso. Gráfica 5.

Gráfica 5. Comparación de los niveles de progesterona posterior a la suplementación de progesterona según el grupo de estudio



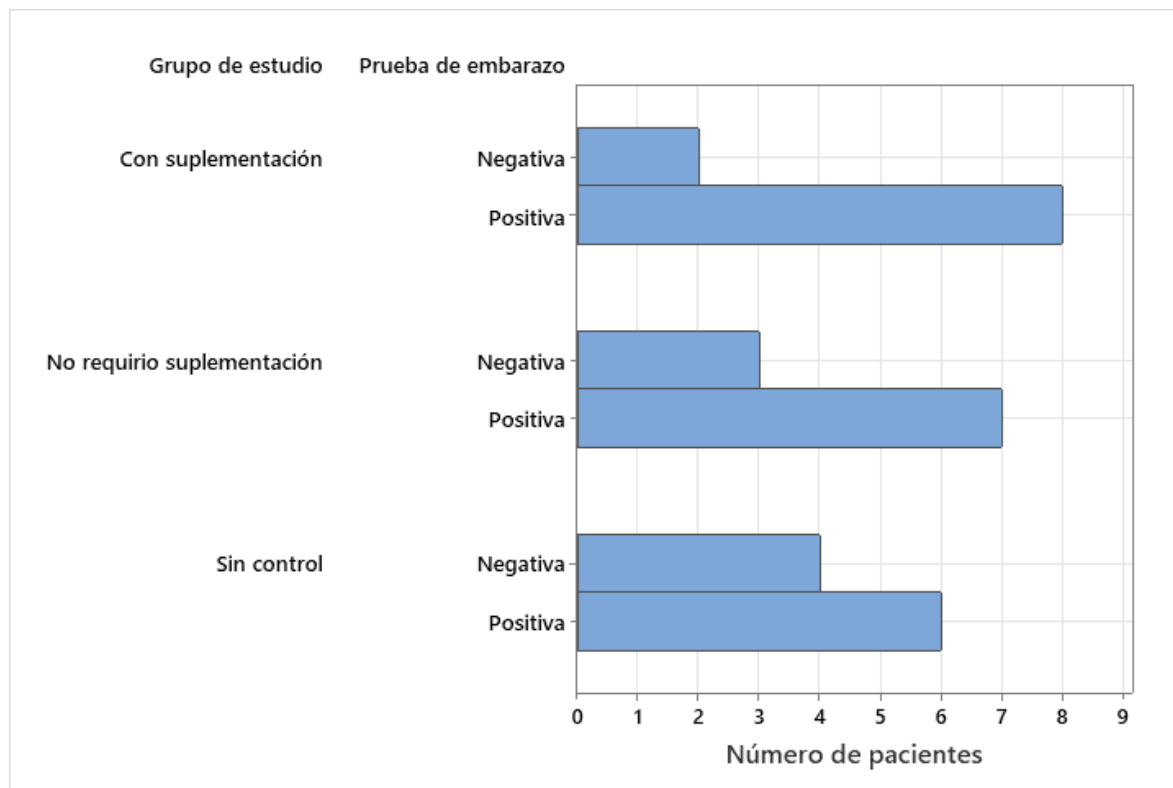
Finalmente, en relación con los resultados de la prueba de embarazo entre los tres grupos de estudio. En el grupo con suplementación de progesterona, el 80% de los pacientes presentó un resultado positivo en la prueba de embarazo, mientras que el 20% obtuvo un resultado negativo. En el grupo que no requirió suplementación con progesterona, los resultados fueron similares, con un 70% de resultados positivos y un 30% negativos. En el grupo sin control previo de progesterona, el 60% de los resultados fueron positivos y el 40% negativos.

El análisis de $\chi^2 = 0.9524$ con $p = 0.6211$, lo que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas en los resultados de la prueba de embarazo entre los grupos. Sin embargo, las frecuencias más elevadas se observan en los resultados positivos, especialmente en el grupo con suplementación (80%), lo que podría sugerir una tendencia favorable hacia el éxito del embarazo en este grupo. Tabla 5 y Gráfica 6.

Tabla 5. Distribución de acuerdo con la prueba de embarazo según el grupo de suplementación con progesterona

Resultado del a prueba de embarazo	Grupo de estudio					
	Con suplementación de progesterona		No requirió suplementación con progesterona		Sin control previo de progesterona	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Negativa	2	20.00%	3	30.00%	4	40.00%
Positiva	8	80.00%	7	70.00%	6	60.00%
Total	10	100.00%	10	100.00%	10	100.00%

Gráfica 6. Distribución de acuerdo con la prueba de embarazo según el grupo de suplementación con progesterona



DISCUSIÓN

Los resultados que recabamos en el estudio nos indican que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las edades de los tres grupos de pacientes analizados. Esto se evidencia por el valor de ANOVA obtenido ($F = 0.7115$) y un valor de $p = 0.49988$, mayor al umbral convencional de significancia estadística ($p < 0.05$). Aunque la media de la edad varía de manera escasa entre los grupos (34.0, 32.7 y 32.06 años, respectivamente).



Estos resultados obtenidos sugieren que la edad de las pacientes no fue un factor determinante para la inclusión en los distintos grupos de estudio. Este hallazgo es relevante porque la edad es un factor importante en los resultados de las terapias de reproducción asistida, la igualdad entre los grupos nos permite ver que las diferencias en los resultados son debidas al manejo de los niveles de progesterona y no a posibles sesgos por edad. La ausencia de diferencia significativa en la edad en los grupos también valida los resultados del estudio al disminuir la influencia de este factor de confusión en la interpretación de los efectos de la suplementación con progesterona.

El análisis del índice de masa corporal (IMC) en los tres grupos que analizamos muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas, como lo muestra el valor de ANOVA ($F = 0.44798$) y el valor de $p = 0.64376$, que es considerablemente mayor al umbral de significancia estadística ($p < 0.05$). Los valores promedio en el IMC son muy similares: 26.60 en el grupo con suplementación de progesterona, 25.61 en el grupo que no requirió suplementación y 25.37 en el grupo sin control previo.

La igualdad entre los grupos de IMC nos indica que esta variable no desempeña un papel en la asignación de las pacientes de cada grupo de estudio.

Este hallazgo es importante, ya que el IMC influye en los resultados de las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida al influir sobre factores como lo es la respuesta ovárica, la calidad del endometrio y la tasa de implantación. Al no haber diferencias significativas en esta variable, se minimiza su influencia como posible



factor de confusión en la interpretación de los efectos de los niveles de progesterona sobre los resultados clínicos. Es relevante destacar que los valores medios de IMC en todos los grupos están dentro del rango que clasifica a las pacientes con sobrepeso según los criterios de la Organización Mundial de la Salud ($25-29.9 \text{ kg/m}^2$). Lo que es congruente con otros estudios que reportan un IMC promedio elevado en pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida, lo cual podría estar relacionado con factores metabólicos o endocrinos comunes en la población.

Los resultados del análisis muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los protocolos de inducción ovárica utilizados entre los grupos que analizamos, como lo demuestra el valor de $\text{Chi}^2 = 12.5844$ y un valor de $p = 0.4$. Esto sugiere que la elección del protocolo de estimulación ovárica no estuvo influenciada por la necesidad de suplementación de progesterona ni por la ausencia de control previo de sus niveles.

Entre los protocolos evaluados, gonol y gonol-pergoveris fueron los más utilizados, siendo el protocolo gonol-pergoveris el más frecuente en el grupo con suplementación de progesterona (70%), mientras que en los grupos sin suplementación y sin control previo se emplea en un 30% y 40% de los casos, respectivamente. Por otro lado, el protocolo gonol fue más común en el grupo sin suplementación (50%) y menos frecuente en los otros dos grupos (30% cada uno).



Otros protocolos, como gonol-merapur, merapur, merapur-recovelle y merapur-pergoveris, tuvieron un uso mínimo. El predominio de los protocolos gonol y gonol-pergoveris es consistente con las tendencias actuales en tratamientos de reproducción asistida, ya que estas combinaciones han demostrado ser efectivas para maximizar la respuesta ovárica y optimizar los resultados clínicos. Sin embargo, la falta de diferencias significativas entre los grupos implica que los protocolos de estimulación ovárica no están relacionados con las diferencias en los niveles de progesterona ni con la necesidad de suplementación, lo que contribuye a la homogeneidad del diseño del estudio.

Los resultados del análisis de los resultados de las pruebas de embarazo entre los tres grupos de estudio indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pruebas positivas y negativas ($\chi^2 = 0.9524$, $p = 0.6211$). Sin embargo, es notable que las frecuencias de resultados positivos son mayores en todos los grupos, especialmente en el grupo con suplementación de progesterona, donde el 80% de los pacientes obtuvieron un resultado positivo, seguido por el grupo que no requirió suplementación (70%) y el grupo sin control previo de progesterona (60%).

Aunque no se encontró significancia estadística, la mayor proporción de resultados positivos en el grupo con suplementación de progesterona podría reflejar una tendencia hacia mejores resultados clínicos en pacientes que reciben un manejo hormonal más controlado. Esto es consistente con la literatura que respalda el papel



crucial de la progesterona en la preparación del endometrio para la implantación embrionaria y el mantenimiento temprano del embarazo.

CONCLUSIONES

En este trabajo se analizó la importancia de los niveles séricos de progesterona en aquellas pacientes que fueron sometidas a tratamientos de reproducción asistida (TRA) y su relación con los desenlaces de embarazo, analizando tres grupos diferentes según el manejo con progesterona. Los hallazgos destacan la importancia de esta hormona como indicador en las tasas de éxito.

El primer grupo, conformado por 10 pacientes en las que no se llevó a cabo un control en los niveles de progesterona, muestra una tasa de resultados negativos en la prueba de embarazo, con 4 de las 10 pacientes presentando fracciones Beta negativas. Este resultado resalta la probable influencia de un mal control en el fracaso de la implantación embrionaria, resaltando la importancia de una vigilancia más estricta en futuros protocolos.

Por otro lado, en el segundo grupo, que incluye a 10 pacientes con niveles séricos de progesterona superiores a 10.2 ng/mL el día previo a la transferencia embrionaria y que no requirieron suplementación con progesterona, en el cual se obtuvo tasas de embarazo positivas en el 70% (7 de 10 casos). Estos datos sugieren que niveles adecuados de progesterona al momento de la transferencia son un factor clave para el éxito del embarazo en TRA, confirmando su papel como marcador predictivo de implantación.

Finalmente, en el tercer grupo, integrado por 10 pacientes con niveles iniciales de progesterona por debajo de 10 ng/mL que recibieron suplementación para elevar los niveles por encima de este umbral, se obtuvo una tasa de embarazo positiva del 80% (8 de 10 casos). Este resultado destaca la efectividad de la suplementación con progesterona en casos de niveles por debajo de 10.2 ng/ml, mejorando de manera importante las tasas de éxito.

Los resultados de este trabajo confirman que la medición de los niveles de progesterona un día previo a la transferencia embrionaria es un papel esencial en las TRA. La implementación de un protocolo que incluya monitoreo y suplementación dirigida en casos de niveles subóptimos puede aumentar las tasas de embarazo.

Los hallazgos apoyan la hipótesis que niveles de progesterona superiores a 10.2 ng/mL son adecuados para la preparación endometrial y la implantación embrionaria, mientras que niveles más bajos pueden ser un factor que disminuya las tasas de éxito. Esto denota la importancia de un manejo individualizado en aquellas pacientes sometidas a TRA.

En conclusión este trabajo aporta evidencia que respalda la revisión de la progesterona en los tratamientos de reproducción asistida, proponiendo un modelo basado en la identificación temprana de niveles hormonales y su corrección mediante suplementación. Estas estrategias no solo mejoran los resultados, sino que también refuerzan la importancia de individualizar el manejo médico de cada paciente.



BIBLIOGRAFIA

1. O'Rahilly R. Prenatal human development Biology of the uterus. New York: Plenum Press; 1989.
2. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67:334-340.
3. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of ER β in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1379-1386.
4. Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol.* 1993.
5. Wang H, Critchley HO, Kelly RW, Shen D, Baird DT. Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma. *Mol Hum Reprod.* 1998; 4:407-412.
6. Ejksjaer K, Sorensen BS, Poulsen SS, Mogensen O, Forman A, Nexø E. Expression of the epidermal growth factor system in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2005; 11:543-551.
7. Ferenczy A, Bergeron C. Histology of the human endometrium: from birth to senescence. In: *The primate endometrium.* Ann N Y Acad Sci. 1991; 622:6-27.
8. Rebello R, Green FH, Fox H. A study of the secretory immune system of the female genital tract. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975.
9. Wilkinson N, Buckley CH, Chawner L, Fox H. Nucleolar organiser regions in normal, hyperplastic and neoplastic endometria. *Int J Gynecol Pathol.* 1990; 9:55-59.
10. Aplin JD, Hey NA, Li TC. MUC1 as a cell surface and secretory component of endometrial epithelium: reduced levels in recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 1996; 35:261-266.



11. Aplin JD, Charlton AK, Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and the first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res.* 1988; 253:231-240.
12. Perrot-Applanat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology.* 1988; 123:1511-1519.
13. De Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, Medalie DA, Massai MR, Milgrom E, et al. Effect of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74:322-331.
14. Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Nakano R. Decreased type IV collagen expression by human decidual tissues in spontaneous abortion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:2925-2929.
15. Bulmer JN, Johnson PM. Immunohistological characterization of the decidual leucocytic infiltrate related to endometrial gland epithelium in early human pregnancy. *Immunology.* 1985.
16. Vollmer G, Siegal GP, Chiquet-Ehrismann R, Lightner VA, Arnhold H, Knuppen R. Tenascin expression in the human endometrium and in endometrial adenocarcinomas. *Lab Invest.* 1990; 62:725-730.
17. Zhang Y, Zhang J, Zhao J, Hong X, Zhang H, Dai Q, et al. Couples' prepregnancy body mass index and time to pregnancy among those attempting to conceive their first pregnancy. *Matern Child Health J.* 2021.
18. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update.* 2005.
19. Bonneau M, Hedon B, Hamamah S, Torre A. Fecundación in vitro e inyección intracitoplásmica de un espermatozoide. *Fertil Steril.* 2018;10.1016/S1283-081X (18)41440-3.

20. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2005; 84:1574-1578.
21. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD004635.
22. Oehninger S, Veeck L, Lanzendorf S, Maloney M, Toner J, Muasher S. Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility is dependent primarily upon female and not male factors. *Fertil Steril*. 1995; 64:977-981.
23. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*. 2014; 101:1574-1581.
24. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20:530-541.
25. Engmann L, Benadiva C. GnRH agonist (buserelin) or HCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2005; 20:3258-3260.
26. Kolibianakis EM, Bourgain C, Platteau P, Albano C, Van Steirteghem AC, Devroey P. Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2003; 80:464-466.
27. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD009154.
28. Schmidt KL, Ziebe S, Popovic B, Lindhard A, Loft A, Andersen AN. Progesterone supplementation during early gestation after in vitro fertilization has no effect on the delivery rate. *Fertil Steril*. 2001.



29. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: ¿is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25:139-145.
30. Labarta E, Mariani G, Holtmann N. La progesterona sérica baja el día de la transferencia de embriones se asocia con una tasa reducida de embarazo en curso en ciclos de donación de ovocitos después de la preparación endometrial artificial: un estudio prospectivo. *Hum Reprod*. 2017; 32:2437-2442.
31. Labarta E, Mariani G, Paoletti S. Impacto de los niveles bajos de progesterona sérica el día de la transferencia embrionaria en el resultado del embarazo: un estudio de cohorte prospectivo en ciclos artificiales con progesterona vaginal. *Hum Reprod*. 2021; 36:683-692.

Anexo 1: Carta de aceptación de la tesis



ASUNTO: SOLICITUD

CHIHUAHUA, CHIHUAHUA A 07 DE AGOSTO DEL 2023
ASUNTO: CARTA DE ACEPTACION TEMA PROTOCOLO DE INVESTIGACION

DR SAUL OMAR GARCIA BALLESTEROS
RESIDENTE DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION 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 del **Dr. Saúl Omar García Ballesteros** residente de primer año de la especialidad en

Biología de la Reproducción Humana titulado "IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROGESTERONA EN EL ÉXITO DE LAS TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL CENTRO DE FERTILIDAD GESTARE STAR MÉDICA".

Sin mas por el momento se expide la presente para los fines que al interesado convengan.


ATENTAMENTE

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