

Niveles de progesterona de pacientes en proceso de fertilización In Vitro el día de la transferencia de embriones y su relación con las tasas de Implantación en un centro de fertilidad en la ciudad de Bogotá, Colombia.

Progesterone Levels in Patients Undergoing In Vitro Fertilization on the Day of Embryo Transfer and Their Relationship with Implantation Rates at a Fertility Center

Trabajo de grado para optar por el título de subespecialista
en Salud Reproductiva Humana

Angela María Tenjo Urrego

Director de tesis

Juliana Vanessa Rincón López

Co-director de tesis

Ivonne Jeannette Díaz Yamal

Fundación universitaria sanitas

Bogotá

Diciembre 2024

Niveles de progesterona de pacientes en proceso de fertilización In Vitro el día de la transferencia de embriones y su relación con las tasas de Implantación en un centro de fertilidad en la ciudad de Bogotá, Colombia.

Progesterone Levels in Patients Undergoing In Vitro Fertilization on the Day of Embryo Transfer and Their Relationship with Implantation Rates at a Fertility Center

¹Angela María Tenjo Urrego, ²Ivonne Jeannette Diaz Yamal, ³Juliana Vanessa Rincón López

¹Ginecología y Obstetricia, Salud reproductiva Humana, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

² Ginecología y Obstetricia, Especialista en reproducción humana del centro de Procreación Médica Asistida (PMA) Clínica Marly. Coordinadora del programa de salud reproductiva de la Fundación Universitaria Sanitas. Grupo de investigación Salud de la mujer, Bogotá, Colombia.

³Médico epidemiólogo. Unidad de investigación, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia. Grupo de investigación Salud de la mujer, Bogotá, Colombia.

* Autor de correspondencia: anmateur@gmail.com. Teléfono: 3142962215.
Dirección: Conjunto residencial Villas del Marañón, Etapa 2, Casa 6, Tiquiza-Chía, Cundinamarca.

Se declara que este artículo de investigación no presenta ningún tipo de conflicto de interés ni fuentes de financiación. El autor principal o garante afirma que este manuscrito es un registro honesto, preciso y transparente del estudio reportado, que no se han omitido aspectos importantes del estudio y se han explicado y registrado todas las discrepancias o divergencias del estudio originalmente planeado.

El autor principal afirma que este manuscrito es un registro honesto, preciso y transparente del estudio reportado, que no se han omitido aspectos importantes del estudio y se han explicado y registrado todas las discrepancias o divergencias del estudio originalmente planeado.

RESUMEN

Introducción: Las mediciones de progesterona son importantes para monitorizar y optimizar las probabilidades de implantación y éxito reproductivo. En los ciclos frescos de fertilización in vitro (FIV), la administración exógena es fundamental para garantizar un tratamiento exitoso. **Objetivo:** Determinar los niveles de progesterona en el día de la transferencia de embriones de mujeres infértiles y establecer cuáles son las tasas de implantación con el uso de progesterona intravaginal en diferentes dosis. **Materiales y métodos:** Estudio analítico de cohorte prospectiva. Se realizó en una Unidad de Fertilidad, desde septiembre de 2023 hasta septiembre de 2024. Se incluyeron mujeres entre 18 y 50 años con diagnóstico de infertilidad, a quienes se les tomaron niveles de progesterona en el día de la transferencia de embriones. Se analizaron los datos

a través de una regresión logística donde el desenlace fue implante exitoso sí o no. **Resultados:** Se obtuvo un total de 54 pacientes, en quienes se midieron los niveles de progesterona en el día de la transferencia de embriones. Del total de participantes, 16 (29,6%) tuvieron una implantación exitosa y en el 38 (70,3%) no se logró la implantación. **Conclusiones:** Los niveles de progesterona no son el único factor determinante para predecir el éxito de la implantación; el estado civil y el tipo de infertilidad parecen influir en los resultados. La variabilidad en los niveles de progesterona puede deberse a diferencias individuales en la absorción, biodisponibilidad y metabolismo, destacando la importancia de personalizar los tratamientos de fertilidad.

Palabras clave: Estudios de cohortes; Fertilización In Vitro; Implantación del Embrión; Progesterona; Transferencia de Embrión.

ABSTRACT

Introduction: Progesterone measurements are essential for monitoring and optimizing implantation probabilities and reproductive success. In fresh in vitro fertilization (IVF) cycles, exogenous administration is crucial to ensure successful treatment. **Objective:** To determine progesterone levels on the day of embryo transfer in infertile women and establish implantation rates associated with the use of intravaginal progesterone at different doses. **Materials and Methods:** This was an analytical, prospective cohort study conducted at a Fertility Unit from September 2023 to September 2024. Women aged 18 to 50 years with a diagnosis of infertility were included, and their progesterone levels were measured on the day of embryo transfer. Data were analyzed using logistic regression, with the outcome being successful implantation (yes or no). **Results:**

A total of 54 patients were included, and progesterone levels were measured on the day of embryo transfer. Of the participants, 16 (29.6%) achieved successful implantation, while 38 (70.3%) did not. **Conclusions:** Progesterone levels are not the sole determining factor for predicting implantation success; marital status and infertility type appear to influence outcomes. The variability in progesterone levels may be due to individual differences in absorption, bioavailability, and metabolism, highlighting the importance of personalizing fertility treatments.

Keywords: Cohort Studies; Fertilization in Vitro; Embryo Implantation; Embryo Transfer; Progesterone.

1. INTRODUCCIÓN

La incapacidad de una mujer para concebir después de un año de relaciones sexuales sin protección se considera infertilidad (1). Se clasifica en infertilidad primaria (no se han logrado embarazos previos) y secundaria (aparece luego de haber concebido con éxito). El informe de la organización mundial de la salud (OMS) 2023, mencionó que cerca del 17,5% de los adultos (1 de cada 6) presentan infertilidad (2). De acuerdo con la encuesta nacional de demografía en salud (ENDS) 2015, el 12,1% de las mujeres Colombianas entre 15 a 49 años han tenido problemas de fertilidad. El 25,4% de casos de infertilidad se está en mujeres de 40 a 44 años (3) y gran parte de ellas tienen obstáculos en el acceso a los tratamiento de fertilidad (4). Las causas de infertilidad pueden ser

cervicovaginales, uterinas y endometriales (35%), peritoneales o tubáricas (17-22%), endocrinas, ováricas (25-27%), psicosexuales, inmunológicas o inexplicables (17%) (5–9).

Actualmente se cuenta con alternativas terapéuticas para la infertilidad como la terapia de reproducción asistida (TRA) las cuales pueden ser de baja complejidad (inseminación intrauterina o la inducción de ovulación) y de alta complejidad (FIV e inyección intracitoplasmática de espermatozoides). Se estima que el 40% de parejas con infertilidad que buscan algún tipo de tratamiento no logran concebir (10).

La TRA se enfoca en proveer soporte lúteo a través de la administración exógena de progesterona con frecuencia para lograr las posibilidades de embarazo (11). El efecto regulador de la progesterona induce un estado secretor y receptivo en el endometrio óptimo para la implantación del embrión en un intervalo de 4 días (ventana de implantación) de la fase lútea (12). Existe literatura que apoya que los niveles de progesterona sérica podrían asociarse con el éxito de la FIV (13–15), ya que un alto nivel circulante de progesterona durante la fase folicular ayuda a identificar la luteinización prematura y la asincronía endometrial (16,17).

Actualmente existen tres enfoques para el soporte de progesterona en la fase lútea. La Inyección intramuscular (para obtener niveles séricos altos) (18), los suplementos orales (baja transformación secretora del endometrio) (19) y los suplementos vaginales (apoyan la fase lútea gracias a su alta concentración local, el cual ejerce un efecto directo sobre el endometrio) (20).

Estudios previos han señalado que niveles insuficientes de progesterona (<10 ng/ml) se asocian con tasas más bajas de implantación y mayores tasas de aborto recurrente (21). Sin embargo, se ha documentado una alta variabilidad en los niveles de progesterona, atribuida a diferencias individuales en la absorción, metabolismo y biodisponibilidad, lo que complica la estandarización de las dosis administradas y su relación con los resultados clínicos (13–15).

El presente estudio busca llenar este vacío, proporcionando evidencia sobre los niveles de progesterona sérica en el día de la transferencia embrionaria y su relación con las tasas de implantación. Los resultados obtenidos podrían contribuir al desarrollo de futuras investigaciones y protocolos personalizados que optimizan los resultados de los tratamientos de FIV en la población estudiada, mejorando las tasas de éxito y reduciendo los costos emocionales y económicos asociados al fracaso.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Estudio analítico de cohorte prospectiva.

Población : Mujeres entre 18 y 50 años con diagnóstico de infertilidad que consulten a la unidad de fertilidad en búsqueda de embarazo, que hayan aprobado su participación firmando el consentimiento informado para realizar transferencia de embriones productos de fertilización in-vitro y que se les haya

tomado los niveles de progesterona en el día de la transferencia de embriones, entre septiembre de 2023 hasta septiembre de 2024.

Muestreo y tamaño muestral:

Siguiendo la recomendación de incluir al menos 10 pacientes por variable y al planear incluir 10 variables dentro del modelo la muestra se determinó un total de 100 pacientes. Sin embargo, se alcanzó a conseguir 65 pacientes, de las cuales, se excluyeron 11 a quienes no se les tomaron los niveles de progesterona sérica el día de la transferencia de embriones. Por lo anterior, quedó un total de 54 participantes.

Procedimiento: Una vez aprobado el protocolo de investigación de este estudio, se procedió a diseñar una herramienta de recolección de datos en Excel y se realizó una solicitud de autorización para el acceso a los datos de los pacientes de acuerdo a los protocolos y procedimientos establecidos a través de un consentimiento informado escrito para salvaguardar la confidencialidad de los registros clínicos. Posteriormente se tomó la información aplicando la herramienta y tomando los datos propuestos registro por registro por parte de los investigadores principales que posteriormente fueron tabulados y preparados en la herramienta de REDCap. Esta información, fue importado al programa de evaluación estadística STATA versión 18, con el cual se gestionó el análisis de las variables del presente estudio. Luego, se elaboraron las tablas y gráficas utilizando la anterior herramienta junto con Excel y se analizaron los resultados.

Instrumento utilizado para recolectar la información: En esta investigación se utilizaró el sistema REDCap para crear, administrar y recopilar los datos en línea o fuera de línea. Este sistema operativo fue brindado por la Fundación Universitaria Sanitas.

Definición de variables: Las variables de este estudio incluyen características sociodemográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento de fertilidad. Entre las sociodemográficas se incluyen la edad (en años), el peso (en kilogramos), la talla (en centímetros), y el índice de masa corporal (IMC) calculado como peso dividido entre la talla al cuadrado. También se consideró la raza/etnia, estado civil (casada, soltera, divorciada, viuda o en unión libre), educación (nivel alcanzado) y empleo (ocupación actual), así como el estado de tabaquismo (sí/no). Las variables clínicas incluyen la duración de la infertilidad (en años), la causa de la infertilidad y los tratamientos previos para la infertilidad recibidos. Además, se analizan antecedentes reproductivos como el número de gestaciones, paridad (número de partos), y abortos previos, así como enfermedades de base que pueden influir en el éxito del tratamiento. En cuanto a los aspectos técnicos del tratamiento, se evalúan el número de ciclos realizados, el protocolo de estimulación ovárica utilizado, la dosis de progesterona intravaginal administrada, el espesor endometrial medido ecográficamente en milímetros, y los niveles de progesterona el día de la transferencia de embriones en ng/ml. Además, se incluye el número de embriones transferidos, la donación de óvulos (propio o donado), la duración de la criopreservación de embriones, la etapa del embrión en congelación, y la

calidad del blastocisto transferido. Finalmente, se registra como variable de implantación del embrión (si/no).

Análisis estadístico: Utilizando el software STATA v.18, se realizó un análisis univariado según la naturaleza de la variable: en el caso de las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas y para las variables continuas: medidas de tendencia central y de dispersión, dependiendo el patrón de normalidad; con este análisis se determinó el uso de medias y desviaciones estándar. En un segundo momento se realizó un análisis bivariado donde se determinaron las diferencias clínicas y sociodemográficas entre los grupos de niveles de progesterona los cuales se categorizaron de acuerdo con la distribución y supuestos de los datos y de cada comparación se utilizaron pruebas formales paramétricas o no paramétricas de acuerdo con cada caso.

Se realizó una regresión logística donde la variable dependiente fue la implantación exitosa para determinar la relación con el nivel de progesterona donde se incluyeron variables de confusión seleccionadas por plausibilidad clínica e información recolectada en la literatura. Por último, se evaluaron los supuestos del modelo con la adecuada interpretación de los resultados.

Consideraciones éticas: Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Universitaria Sanitas, el cual quedó registrado el día 17-10-2023 en el acta no. 040-23. Se declara que no hubo conflicto de intereses ni algún tipo de financiamiento externo. Se garantizó el anonimato de las gestantes,

cumpliendo con la Ley 1581 de 2012 (Habeas Data). Además, se respetaron los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

3. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 54 pacientes con diagnóstico de infertilidad, en quienes se midieron los niveles de progesterona en el día de la transferencia de embriones con el fin de establecer cuáles son las tasas de implantación con el uso de progesterona intravaginal en diferentes dosis. Del total de participantes, 16 (29,6%) tuvieron una implantación exitosa y en el 38 (70,3%) no se logró la implantación. En aquellas con implantación exitosa, el 68,75% tuvieron una implantación que continuó con éxito, 1 (1,85%) paciente tuvo un embarazo gemelar exitoso y el 25% culminó en aborto (**tabla 1**).

Pacientes con implantación exitosa

Dentro del grupo de pacientes con implantación exitosa, la media de edad fue $38,2 \pm 3,1$ años, la media del índice de masa corporal (IMC) fue $23,7 \pm 2,24$ Kg/m² (**tabla 2**). El 56,25% eran de origen étnico caucásico, seguido del 31,25% latino y un 12,5% mestizo. El estado civil que predominó fue casada (43,75%), luego soltera (31,25%) y unión libre (25%). Un 68,75% alcanzaron a culminar pregrado, mientras que el 18,75% terminaron posgrado y tan solo el 12,5% terminaron bachillerato. El 93,75% tenían un empleo, mientras que un 6,25% se encontraban estudiando. Ninguna de las pacientes fumaba. Hubo un predominio de mujeres nulíparas (75%); el 35% restante eran primíparas. Las enfermedades

de base más prevalentes fueron la enfermedad tiroidea, presente en el 25% de este grupo de mujeres y el síndrome de ovario poliquístico (12,5%) **(tabla 3)**.

El 75% fueron diagnosticadas con infertilidad primaria y el 25% con infertilidad terciaria, con una media de tiempo de duración de la infertilidad de 3 ± 2.28 años. El 56,25% no había recibido tratamiento previo para la infertilidad. El 87,5% había recibido su primer ciclo, mientras que el 12,5% el segundo ciclo. Dentro de los protocolos de estimulación, el protocolo con antagonistas fue el más implementado (87,5%) y luego los gestágenos (12,5%). La dosis de progesterona que se implementó con mayor frecuencia fue 800 mg/día (68,75%), seguido de 1200 mg/día (25%) y 600 mg/día (6,25%). El grosor endometrial medido ecográficamente >9 mm fue el más común (56,25%), luego de 6-9 mm (43,75%) **(tabla 3)**.

La media de número de embriones fue de $1,56 \pm 0,51$ embriones, con una media de tiempo de congelación de $8,06 \pm 16,52$ meses. Solo el 31,25% recibió donación de óvulos. Los estadios de congelación predominantes fueron de 48 horas (31,25%) y de blastocisto (31,25%). Tres de estos embriones fueron transferidos en fresco. La calidad del embrión en su mayoría (81,25%) fue de buena calidad (AA, BB). La media de progesterona sérica fue de $29,36 \pm 35,80$ ng/ml. La tasa de implantación favorable corroborada por ecografía transvaginal fue del 68,75%. El 25% tuvieron aborto y únicamente, 1 paciente (6,2%) fue confirmada con embarazo gemelar **(tabla 2 y 3)**.

Pacientes sin éxito de implantación

Dentro del grupo de pacientes con implantación sin éxito, la media de edad fue $39,07 \pm 5,1$ años, la media del índice de masa corporal (IMC) fue $25,09 \pm 3,64$ Kg/m² (**tabla 2**). El 39,47% eran de origen étnico mestizo, seguido del 34,21% caucásico y un 26,32% latino. El estado civil que predominó fue casada (43,75%) y unión libre (36,84%). Un 78,95% culminaron estudios de pregrado y el 15,79% alcanzaron un posgrado, mientras que el 5,26% terminaron bachillerato. El 97,37% se encontraban empleadas y el 2,63% se dedicaban a ser amas de casa. Ninguna de las pacientes fumaba. Hubo un predominio de mujeres nulíparas (52,63%); el 36,84% eran primíparas y el 10,53% multíparas. Las enfermedades de base más prevalentes fueron la obesidad (18,42%), la enfermedad tiroidea (15,79%) y la endometriosis (13,16%) (**tabla 3**).

El 55,26% fueron diagnosticadas con infertilidad primaria, el 31,58% con infertilidad secundaria y el 13,16 con infertilidad terciaria, con una media de tiempo de duración de la infertilidad de 3.02 ± 2.08 años. El 68,42% no había recibido tratamiento previo para la infertilidad. El 60,53% había recibido su primer ciclo, el 23,68% el segundo ciclo y el 15,79% más de dos ciclos. Dentro de los protocolos de estimulación, el protocolo con antagonistas fue el más implementado (73,68%), continuando con los gestágenos (21,05%) y por último los antagonistas a largo plazo (5,26%). La dosis de progesterona que se implementó con mayor frecuencia en este grupo fue 800 mg/día (81,58%), seguido de 1200 mg/día (10,53%) y 600 mg/día (7,89%). El grosor endometrial

>9 mm fue el más común (60,53%), luego de 6-9 mm (31,58%) y por último <6 mm (7,89%) (**tabla 3**).

La media de número de embriones fue de $1,68 \pm 0,52$ embriones, con una media de tiempo de congelación de $6,50 \pm 8,97$ meses. Solo el 21,05% recibió donación de óvulos. Los estadios de congelación predominantes fueron de 48 horas (42,11%) y de blastocisto (28,95%). Cuatro de estos embriones fueron transferidos en fresco. La calidad del embrión en su mayoría (73,68%) fue de buena calidad (AA, BB). La media de progesterona sérica fue de $25,63 \pm 38,02$ ng/ml (**tabla 2 y 3**).

En el **grafico 1**, se muestra la comparación de los niveles de progesterona sérica entre las pacientes con implantación exitosa e implantación sin éxito.

Análisis entre pacientes con implantación exitosa e implantación sin éxito

Se encontró diferencias estadísticamente significativas en las variables "estado civil" y "tipo de infertilidad" entre las pacientes con implantación exitosa vs implantación sin éxito ($p=0.003$ y $p=0.017$ respectivamente). El resto de las variables no tuvieron significancia estadística.

4. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio analítico de cohorte prospectiva aportan evidencia sobre las tasas de implantación asociadas al uso de progesterona intravaginal en mujeres con diagnóstico de infertilidad. En este análisis, se observó que la implantación fue exitosa en el 29,6% de las participantes, de las cuales el 68,75% lograron un embarazo que continuó de manera exitosa, mientras que el 25% culminaron en aborto y un caso resultó en un embarazo gemelar exitoso (1,85%).

Gao et al. (2018), observó que las tasas de embarazo clínico (55,3% vs. 51,5%), de implantación (38,4% vs. 38,0%) y de aborto espontáneo (7,7% vs. 7,5%) no presentaron diferencias significativas entre los grupos (22), resaltando un patrón consistente en la literatura donde la progesterona, aunque esencial, no es el único factor determinante para el éxito de la implantación y los resultados perinatales. Comparando lo anterior con este estudio, la tasa de implantación fue ligeramente menor (29,6% frente al ~38% reportado en los grupos A y B). Esto podría explicarse por diferencias en las características basales de las pacientes, las dosis de progesterona utilizadas o las metodologías empleadas en cada estudio.

Por otro lado, las tasas de éxito de implantación de este estudio podrían considerarse bajas si se comparan con las tasas de embarazos en curso reportados por Labarta et al. (2017), quienes reportaron tasas superiores (32,7%-58,5%) (23), que varían de acuerdo a los cuartiles de progesterona sérica que podrían estar influenciados por las distintas vías de administración

(intravaginal y sistémica) y en la muestra ya que este estudio contiene un tamaño muestral limitado (54 vs 211 pacientes).

Esta investigación encontró una media de progesterona sérica de $29,36 \pm 35,80$ ng/ml en las pacientes con implantación exitosa y una media de progesterona sérica de $25,63 \pm 38,02$ ng/ml en las pacientes con implantación sin éxito, Alyasin et al. (2021) reportaron una media de progesterona sérica de $27,3 \pm 15,0$ ng/ml en pacientes con nacido vivo y una media de progesterona sérica de $37,1 \pm 25,8$ ng/ml en pacientes sin nacido vivo, (24), indicando que las pacientes con niveles más altos de progesterona sérica presentaron significativamente menores tasas de nacidos vivos en comparación con aquellas con niveles más bajos, apuntando a una posible asociación negativa entre niveles elevados de progesterona y el éxito reproductivo, que podría estar relacionado con efectos adversos de la hiperprogesteronemia en el endometrio o la sincronización embrionaria.

En otra instancia, Labarta et al. (2017) mencionaron que los niveles de progesterona sérica $<9,2$ ng/ml están asociados con una disminución significativa de las tasas de embarazo en curso (OR: 0,297; $p=0,013$) (23). Este umbral puede ser comparable con el subgrupo de las pacientes que no lograron implantación (70,3%), donde probablemente los niveles de progesterona intravaginal no alcanzaron concentraciones óptimas en el endometrio, afectando así los resultados. Sin embargo, es relevante notar que la progesterona intravaginal actúa principalmente a nivel local, lo que puede limitar la correlación directa con los niveles séricos medidos en estudios como el comparativo.

Teniendo en cuenta lo anterior, Almohammadi et al. (2022) realizaron una revisión sistemática donde compararon los resultados con la evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron diferentes vías de administración de progesterona (intravaginal, intramuscular y oral) durante ciclos de transferencia de embriones congelados, favoreciendo la progesterona intramuscular sobre la vaginal en cuanto a las tasas de embarazo clínico (RR: 1,46, IC del 95%: 1,21-1,76) y las tasas de nacidos vivos (RR: 1,62, IC del 95%: 1,28-2,05) (25), sugiriendo que la vía intramuscular podría ofrecer una biodisponibilidad más uniforme y niveles séricos más estables, aspectos que podrían ser relevantes en pacientes que no logran éxito con la vía intravaginal. Sin embargo, otros estudios favorecieron la progesterona vaginal sobre la oral (RR: 0,45, IC del 95%: 0,22-0,92) para las tasas de embarazo clínico, lo que refuerza la importancia de esta vía como una opción viable en la práctica clínica. No obstante, Conforti et al. (2021) en su revisión sistemática concluyen que existe una buena cantidad de evidencia que apoya la hipótesis de que en mujeres con un buen pronóstico que se someten a ciclos de FIV en fresco, la progesterona subcutánea no es inferior a los productos vaginales (26).

Al evaluar la relación entre las dosis de progesterona intravaginal y las tasas de implantación de esta investigación, se evidencian que la dosis de 800 mg/día fue la más comúnmente utilizada tanto en pacientes con implantación exitosa (68,75%) como en aquellas sin éxito (81,58%). Sin embargo, observamos una mayor proporción de pacientes con implantación exitosa al aumentar la dosis a 1200 mg/día (25% en comparación con el 10,53% en las pacientes sin éxito). Estos hallazgos sugieren que una mayor dosis de progesterona podría estar

asociada con mejores desenlaces, aunque la relación no es lineal y puede depender de otros factores, como la receptividad endometrial y la calidad embrionaria, estando en acuerdo con Gaggiotti-Marre et al. (2019) quienes identificaron que valores bajos de progesterona se relacionan con tasas más bajas de embarazo en ciclos de fertilización in vitro (FIV), lo que respalda la relevancia de ajustar las dosis en función de las características individuales de las pacientes (27).

Al comparar estos resultados con la evidencia publicada en la revisión sistemática y metaanálisis de Melo et. al (2021) sobre los niveles de progesterona sérica <10 ng/ml, encontramos un patrón consistente: los niveles más altos de progesterona sérica están asociados con mejores desenlaces reproductivos, incluyendo mayor probabilidad de embarazo en curso (RR 1,47) y menor riesgo de aborto espontáneo (RR 0,62) (28). Esta asociación es particularmente relevante en ciclos que utilizan exclusivamente progesterona vaginal y embriones en estadio de blastocisto. Lo anterior concuerda con los resultados de Zhu et al. (2023) quienes analizaron la probabilidad de nacidos vivos según los niveles de progesterona sérica y reportaron una tasa de nacidos vivos del 35,7% y 39,1% entre los diferentes cuartiles de progesterona sérica con una tendencia similar, donde los niveles de progesterona por sí solos no parecen ser un predictor absoluto del éxito reproductivo (29).

Al realizar el análisis de los estados civiles de las pacientes con y sin implantación exitosa, se observa que en el grupo de implantación exitosa, la mayoría de las pacientes eran casadas; Por otro lado, en el grupo sin

implantación exitosa, el estado civil predominante también fue casada (43,75%), pero la proporción de pacientes en unión libre aumentó considerablemente a 36,84%, Indicando que el estado civil tiene una relación estadísticamente significativa con el éxito o fracaso de la implantación en este estudio. Esta asociación podría estar relacionada con factores socioeconómicos, culturales o psicológicos que influyen la calidad de vida y del tratamiento o el entorno emocional y de apoyo, un estudio realizado por Bokek et al. (2023), reportó que las participantes solteras informan niveles significativamente más bajos de calidad de vida en las subescalas mente-cuerpo y tolerabilidad del tratamiento que los participantes apegados, concluyendo que estar involucrado en una relación de pareja a largo plazo debe ser visto como un recurso que amortigua el deterioro de la calidad de vida de las mujeres infértiles sometidas a tratamientos de FIV (30).

En este sentido, los resultados de nuestro estudio sugieren que el contexto emocional y de calidad de vida reflejado en el estado civil, podría influir en el éxito de la implantación. Sin embargo, esta relación debe ser interpretada con cautela, y es necesario realizar más investigaciones controladas que incluyan variables adicionales para comprender mejor cómo el estado civil impacta los resultados reproductivos.

El análisis de los tipos de infertilidad reveló una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con éxito y sin éxito de implantación ($p=0,017$). En las mujeres con implantación exitosa, el 75% de las pacientes presentaban infertilidad primaria, mientras que en las mujeres con implantación sin éxito, solo

el 55,26% . Además, el grupo sin implantación exitosa mostró una mayor proporción de mujeres con infertilidad secundaria (31,58%) y terciaria (13,16%), lo que sugiere que el tipo de infertilidad podría ser un factor importante en la probabilidad de éxito de la implantación.

El hecho de que las pacientes con infertilidad primaria hayan tenido una mayor tasa de implantación exitosa podría ser indicativo de factores hipotéticos como: la infertilidad primaria puede estar asociada con una mejor reserva ovárica y una menor presencia de complicaciones reproductivas. Estas pacientes, al no tener antecedentes de embarazos previos o de tratamientos fallidos, podrían presentar una mayor capacidad de respuesta a los tratamientos de fertilización asistida, lo que incrementaría las probabilidades de éxito (31–34).

Aunque en este estudio no hubo diferencias significativas de los desenlaces de implantación según el número de ciclos de transferencia embrionaria realizados, el 87,5% las pacientes con implantación exitosa, se encontraba en su primer ciclo, mientras que solo el 12,5% estaban en su segundo ciclo. En contraste, entre las pacientes sin éxito de implantación, el 60,53% estaban en su primer ciclo, el 23,68% en su segundo, y el 15,79% habían pasado por más de dos ciclos. Esto sugiere que el éxito de la implantación disminuye a medida que aumenta el número de ciclos de transferencia, lo cual podría reflejar una menor receptividad endometrial, disminución de la calidad embrionaria o acumulación de factores adversos en ciclos consecutivos (35).

En este estudio, al analizar el grosor endometrial ecográfico en relación con las tasas de implantación, se evidenció que el grosor endometrial >9 mm fue el más

común tanto en pacientes con implantación exitosa (56,25%) como en aquellas sin éxito (60,53%). Estos hallazgos indican que un grosor endometrial óptimo (>9 mm) no garantiza por sí mismo una mayor probabilidad de implantación, lo que sugiere que la receptividad endometrial depende de múltiples factores además del grosor. Al comparar estos resultados con el estudio de Labarta et al. (2017), se encuentra que tampoco se observó una correlación significativa entre los niveles de progesterona y el volumen endometrial ($3,4 \pm 1,9$ ml) (23). Esto respalda la hipótesis de que parámetros morfológicos como el grosor endometrial, si bien relevantes, no son determinantes únicos para el éxito de la implantación. Por tanto, es probable que factores funcionales como la sincronía endometrio-embrión, mediada por la progesterona y otras hormonas, jueguen un papel clave. Por otra parte, el grosor endometrial entre 6-9 mm descrito en este estudio también fue frecuente tanto en pacientes con implantación exitosa (43,75%) como en aquellas sin éxito (31,58%), lo que podría sugerir que, incluso en casos con un grosor endometrial moderado, es posible lograr una implantación exitosa, siempre que otros factores como la calidad del embrión y el entorno hormonal sean favorables, coincidiendo con la evidencia de Labarta et al. (2017) (23) y otros autores como Bulletti et al. (2022) (36) y Zakaria et al. (2021) (37), quienes enfatizan que niveles adecuados de progesterona en el día de la transferencia son críticos para optimizar los resultados independientemente de las características morfológicas del endometrio.

Dentro de las fortalezas, el diseño prospectivo permite obtener datos más fiables y menos propensos a sesgos de memoria. Adicionalmente, se aseguró la recolección de información estandarizada. Dentro de las limitaciones se

encuentran que el tamaño muestral es limitado que podría limitar la potencia estadística del estudio y la generalización de los resultados a otras poblaciones. Aunque se evaluaron los resultados de la implantación, no se incluyeron desenlaces a largo plazo como las tasas de nacidos vivos, lo cual sería fundamental para comprender completamente el impacto del tratamiento.

5. CONCLUSIONES

Los niveles de progesterona no son un factor determinante exclusivo para predecir el éxito de la implantación. Sin embargo, la alta variabilidad observada en los niveles podría estar relacionada con diferencias individuales en la absorción, biodisponibilidad y metabolismo de la progesterona, lo que resalta la necesidad de una personalización del tratamiento. Se requieren investigaciones adicionales con mayor número de población, para determinar los rangos óptimos de progesterona sérica, evaluar el impacto acumulativo de los ciclos repetidos y explorar cómo personalizar la preparación endometrial para maximizar las tasas de éxito en tratamientos de fertilidad.

6. CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

¹Angela María Tenjo Urrego: Construcción del protocolo de investigación, ejecución del protocolo de investigación al reclutar las pacientes para el estudio,

construcción y diligenciamiento de la base de datos. Análisis de los resultados, elaboración del manuscrito final.

²Ivonne Jeannette Diaz Yamal: Tutor temático experto, revisión y corrección del protocolo de investigación, supervisión al momento de ejecutar el protocolo de investigación, apoyo al momento de reclutar a las pacientes, diligenciamiento de la base de datos, revisión y corrección del manuscrito final.

³Juliana Vanessa Rincón López: Tutor metodológico, revisión y corrección del protocolo de investigación, análisis estadístico de la información de la base de datos, revisión y corrección del manuscrito final.

7. REFERENCIAS

1. Davari Tanha F, Mohseni M, Ghajarzadeh M. Sexual function in women with primary and secondary infertility in comparison with controls. *Int J Impot Res* [Internet]. 2014 Jul 16;26(4):132–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/ijir201351>
2. OPS. Organización Panamericana de la Salud. 2023 [cited 2023 Jul 10]. La OMS alerta de que una de cada seis personas padece infertilidad. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/4-4-2023-oms-alerta-que-cada-seis-personas-padece-infertilidad>
3. Social M de S y P. Boletín de Prensa No 033 de 2020. Minsalud adopta Política Pública de Prevención y Tratamiento de la Infertilidad.

4. Morales VR. Obstáculos en el acceso de tratamientos de fertilidad en Colombia. Universidad Externado de Colombia, Divulgación - Centro de Estudios sobre Genética y Derecho [Internet]. 2021; Available from: <https://geneticayderecho.uexternado.edu.co/obstaculos-en-el-acceso-de-tratamientos-de-fertilidad-en-colombia/>
5. Strauss JF & BRL. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, oathophysiology, and clinical management. elsevier. 2019.
6. R. R. Salud reproductiva. En: Obstetricia y Ginecología. La Habana: Ciencias Médicas. 2004;1.
7. R., González Sánchez Rigol Ricardo O SAS. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2014 [cited 2021 Nov 18]. Evolución de la pareja infértil. Obstetricia y Ginecología [en línea]. Available from: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/ginecologia_obstetricia_3raedicion/cap5.pdf
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril [Internet]. 2015;103(6):e44-e50. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25936238
9. A. LC. Factores socioepidemiológicos y clínicos presentes en mujeres atendidas en consulta de infertilidad. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 19];41(4). Available from: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/6/>
10. Manoj Monga 1, Bogdan Alexandrescu, Seth E Katz, Murray Stein TG. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. Urology. 2004;63(1):126–30.

11. Mohammed A, Woad KJ, Mann GE, Craigon J, Raine-Fenning N, Robinson RS. Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 2019 Sep;112(3):491-502.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028219303966>
12. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Sep;96(3):522–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028211021923>
13. Alsbjerg B, Thomsen L, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Haahr T, et al. Progesterone levels on pregnancy test day after hormone replacement therapy-cryopreserved embryo transfer cycles and related reproductive outcomes. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2018 Nov;37(5):641–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648318304632>
14. Labarta E, Rodríguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 Nov;69:74–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693420300821>
15. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2015 Aug;31(2):180–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648315002436>

16. Lawrenz B, Melado L, Fatemi H. Premature progesterone rise in ART-cycles. *Reprod Biol* [Internet]. 2018 Mar;18(1):1–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1642431X17302991>
17. Labarta E, Martinez-Conejero JA, Alama P, Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Human Reproduction* [Internet]. 2011 Jul 1;26(7):1813–25. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/der126>
18. Tavaniotou A. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2000 Mar 1;6(2):139–48. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/6.2.139>
19. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* [Internet]. 1993 May;16(3):185–202. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378512293900640>
20. Zarei A, Sohail P, Parsanezhad ME, Alborzi S, Samsami A, Azizi M. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2017 Jan 19;295(1):239–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-016-4217-4>

21. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* [Internet]. 1994 Jul;62(1):54–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216568150>
22. Gao J, Gu F, Miao BY, Chen MH, Zhou CQ, Xu YW. Effect of the initiation of progesterone supplementation in in vitro fertilization–embryo transfer outcomes: a prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril* [Internet]. 2018 Jan;109(1):97–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028217319660>
23. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction* [Internet]. 2017 Dec 1;32(12):2437–42. Available from: <http://academic.oup.com/humrep/article/32/12/2437/4508784>
24. Alyasin A, Agha-Hosseini M, Kabirinasab M, Saeidi H, Nashtaei MS. Serum progesterone levels greater than 32.5 ng/ml on the day of embryo transfer are associated with lower live birth rate after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2021 Dec 18;19(1):24. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-021-00703-6>
25. Almohammadi A, Raveendran A, Black M, Maheshwari A. The optimal route of progesterone administration for luteal phase support in a frozen embryo transfer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2022

- Aug 9;308(2):341–50. Available from:
<https://link.springer.com/10.1007/s00404-022-06674-2>
26. Conforti A, Carbone L, Iorio GG, Cariati F, Bagnulo F, Marrone V, et al. Luteal Phase Support Using Subcutaneous Progesterone: A Systematic Review. *Frontiers in Reproductive Health* [Internet]. 2021 Aug 6;3. Available from:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frph.2021.634813/full>
27. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Álvarez M, Parriego M, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2019 May 4;35(5):439–42. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2018.1534952>
28. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2021 Dec;116(6):1534–56. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502822100577X>
29. Zhu Q, Huang J, Lin Y, Jiang L, Huang X, Zhu J. Association between serum progesterone levels on the day of frozen-thawed embryo transfer and pregnancy outcomes after artificial endometrial preparation. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2023 May 30;23(1):401. Available from:
<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-023-05596-4>

30. Bokek-Cohen Y. The impact of relationship status on IVF patients' quality of life. *Women Health* [Internet]. 2024 Jan 2;64(1):14–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03630242.2023.2277890>
31. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* [Internet]. 2007 Jan;87(1):53–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820603158X>
32. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization. *Endocr Rev* [Internet]. 2006 Apr 1;27(2):170–207. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/27/2/170/2355253>
33. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Nov;96(5):1058-1061.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028211026239>
34. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *The Lancet* [Internet]. 2005 May;365(9473):1807–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605664781>
35. Pouget O, Zemmache Z, Kabani S, Alsawaf M, Zuna I, Bonneau M, et al. Comparison of serum progesterone levels on the day of frozen embryo transfers according to type of endometrial preparation: a single centre, retrospective study. *Zygote* [Internet]. 2023 Aug 18;31(4):373–9. Available from:

[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0967199423000163/ty
pe/journal_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0967199423000163/type/journal_article)

36. Bulletti C, Bulletti FM, Sciorio R, Guido M. Progesterone: The Key Factor of the Beginning of Life. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 16;23(22):14138. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/14138>
37. Zakaria M, Louanjli N, Al-ibraheemi A, Ennaji M, Senhaji WR, Natiq A, et al. Impact of Serum Progesterone Value on Embryo Transfer Timing, and Pregnancy Rate. *OAlib* [Internet]. 2021;08(07):1–11. Available from: <http://www.oalib.com/paper/pdf/6713636>

8. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Desenlace de los embriones implantados del total de pacientes y desenlace de los embriones implantados del total de implantaciones exitosas.

Desenlace de embriones implantados		n=16 n(%)
Aborto		4 (25)
Implantación viable confirmada por ecografía		11 (68,75)
Implantación gemelar viable confirmada por ecografía		1 (6,2)
Desenlace embriones implantados		n=54 n(%)
Aborto		4 (7,41)
Implantación viable confirmada por ecografía		11 (20,37)
Implantación gemelar viable confirmada por ecografía		1 (1,85)

Tabla 2. Comparación de variables cuantitativas en media y desviación estándar (DS) entre pacientes con implantación exitosa e implantación sin éxito.

VARIABLE media (DS)	IMPLANTACIÓN		P VALOR
	SI n = 16	NO n = 38	
Edad Años	38.25 (3.11)	39.07 (5.11)	0.480
Índice de masa corporal	23.70 (2.24)	25.09 (3.64)	0.096
Duración de infertilidad	3.00 (2.28)	3.02 (2.08)	0.973
Progesterona	29.36 (35.80)	25.63 (38.02)	0.734
Tiempo de congelación	8.06 (16.52)	6.50 (8.97)	0.725
Numero de embriones transferidos	1.56 (0.51)	1.68 (0.52)	0.435

Tabla 3. Comparación de variables categóricas en frecuencia (n) y porcentaje (%) entre pacientes con implantación exitosa e implantación sin éxito.

VARIABLE	IMPLANTACIÓN		P VALOR
	SI n = 16	NO n = 38	
Raza Etnia n(%)			
Caucásico	9 (56,25)	13 (34,21)	0.132
Mestizo	2 (12,5)	15 (39,47)	
Latino	5 (31,25)	10 (26,32)	
Estado civil n(%)			
Soltera	5 (31,25)	0 (0)	0.003*
Casada	7 (43,75)	24 (63,16)	
Unión libre	4 (25)	14 (36,84)	
Nivel educativo n(%)			
Bachiller	2 (12,5)	2 (5,26)	0.603
Pregrado	11 (68,75)	30 (78,95)	
Posgrado	3 (18,75)	6 (15,79)	
Empleo n(%)			
Estudiante	1 (6,25)	0 (0)	0.245
Ama de casa	0 (0)	1 (2,63)	
Empleado	15 (93,75)	37 (97,37)	
Tabaquismo n(%)			
No	16 (100)	38 (100)	
Tipo de infertilidad n(%)			

Primaria	12 (75)	21 (55,26)	0.017*
Secundaria	0 (0)	12 (31,58)	
Terciaria	4 (25)	5 (13,16)	
Tratamiento previo de infertilidad n(%)			
No	9 (56,25)	26 (68,42)	0.587
Si	7 (43,75)	12 (31,58)	
Paridad n(%)			
Nulípara	12 (75)	20 (52,63)	0.607
Primípara	4 (25)	14 (36,84)	
Múltipara	0 (0)	4 (10,53)	
Enfermedad de base n(%)			
Hipertensión Arterial	2 (12,5)	1 (2,63)	1
Obesidad	0	7 (18,42)	
Enfermedad tiroidea	4 (25)	6 (15,79)	
SOP	2 (12,5)	3 (7,89)	
Endometriosis	1 (6,25)	5 (13,16)	
Endometritis	1 (6,25)	2 (5,26)	
Dosis de progesterona n(%)			
600 mg/día	1 (6,25)	3 (7,89)	0.392
800 mg/día	11 (68,75)	31 (81,58)	
1200 mg/día	4 (25)	4 (10,53)	
Groso endometrial n(%)			

< 6 mm	0 (0)	3 (7,89)	0.412
6 a 9 mm	7 (43,75)	12 (31,58)	
> 9 mm	9 (56,25)	23 (60,53)	
Número de FIV n(%)			
Primer ciclo	14 (87,5)	23 (60,53)	0.110
Segundo ciclo	2 (12,5)	9 (23,68)	
>2 ciclos	0 (0)	6 (15,79)	
Protocolo de estimulación n(%)			
Progesterona	2 (12,5)	8 (21,05)	0.457
Agonista largo	0 (0)	2 (5,26)	
Agonista corto	14 (87,5)	28 (73,68)	
Año n(%)			
2023	2 (12,5)	5 (13,16)	1
2024	14 (87,5)	33 (86,84)	
Donación n(%)			
No	11 (68,75)	30 (78,95)	0.651
Si	5 (31,25)	8 (21,05)	
Estadio congelación n(%)			
48 horas	5 (31,25)	16 (42,11)	0.707
72 horas	2 (12,5)	6 (15,79)	
Blastocisto	5 (31,25)	11 (28,95)	
No aplica	4 (25)	5 (13,16)	
Calidad del embrión n(%)			
Mala calidad	3 (18,75)	10 (26,32)	0.806

Buena calidad (AA,BB)	13 (81,25)	28 (73,68)	
* valor de $p < 0,05$ (significancia estadística). SOP: Síndrome de ovario poliquístico; mg: miligramos; mm: milímetros			

Gráfico 1. Comparación de los niveles de progesterona sérica entre las pacientes con implantación exitosa e implantación sin éxito.

