TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Impacto de la suplementación combinada de progesterona vaginal y subcutánea en las tasas de embarazo clínico de mujeres sometidas a Criotransferencia con ciclo artificial

SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RUBER QUIRONSALUD MADRID

Tutor: Dr. Daniel Ordóñez

Tutora metodológica: Dra. Mónica Terrazo Felipe

Alumna: Adelajda Shehi

Curso 2024-2025

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi Hermano, por haber sido mi mejor amigo, mi primer fan y un apoyo constante e imprescindible en todos estos años.

Gracias a mi Madre, por no soltarme nunca de la mano, por estar siempre de mi parte y por traer tanta luz cuando la necesitaba.

Gracias a todos los Médicos que me han regalado su tiempo y transmitido su vocación, y a los que me han enseñado a entender que clase de médico quiero ser, siempre me los llevaré de inspiración.

Gracias a Isabella por haber vivido conmigo el final de este camino, contigo se hizo todo más llevadero.

Y gracias al motor de mi vida: mi Padre.

Sin ti esto no hubiese sido posible; a veces las ganas no son suficientes sin alguien que te recuerde todas las que tienes. Gracias por haberme transmitido tu determinación y por haber sido el primero en creértelo.

Con tu ausencia has sido la presencia más fuerte.

ÍNDICE

ABSTRACT 5
INTRODUCCIÓN 5
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 10
Objetivo principal 10
Objetivos secundarios 10
METODOLOGÍA 11
Diseño del estudio 11
Ámbito y población del estudio 11
Criterios de inclusión 11
Criterios de exclusión 12
Tamaño muestral 12
Selección y definición de Variables 13
Recogida de datos 13
Plan de análisis estadístico 14
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES 16
RESULTADOS 16
DISCUSIÓN 24
CONCLUSIÓN 27
BIBLIOGRAFÍA 29
ANEXO 1 RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA 33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La progesterona es una hormona esencial para la implantación embrionaria, especialmente en los ciclos artificiales donde no hay producción endógena. Estudios previos indican que un 25% de las mujeres tratadas sólo por vía vaginal no alcanzan los niveles óptimos de progesterona. Nuestra hipótesis fue que la suplementación combinada de progesterona por vía vaginal y subcutánea mejora las tasas de embarazo clínico en estos casos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron mujeres adultas sometidas a criotransferencia embrionaria con preparación endometrial mediante ciclo artificial entre 2019 y 2023. Se analizaron variables clínicas y demográficas como la edad, el origen de ovocitos, la vía de suplementación, los niveles de progesterona en el día 3 y el resultado del embarazo clínico.

La recogida de datos se realizó mediante revisión de historias clínicas y uso de una base de datos pseudonimizada. El análisis estadístico incluyó pruebas de Kolmogorov-Smirnov, U de Mann-Whitney y Chi-cuadrado, considerando como criterio para un resultado estadísticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS: De las 110 pacientes registradas, se incluyeron 75. El 56% recibió suplementación combinada (vaginal + subcutánea) y el 44% solo vía vaginal. El 58,7% logró embarazo clínico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las vías de administración ($p = 0,865$), pero se observó un aumento clínico del 13,6% a favor del grupo con doble suplementación. La mediana de edad fue 40 años y la mediana de progesterona en día 3 fue de 18,36 ng/ml, por encima del umbral óptimo (8,8 ng/ml).

CONCLUSIONES: Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, el estudio sugiere que la suplementación combinada de progesterona podría tener beneficio clínico al mejorar las tasas de embarazo en mujeres sometidas a criotransferencia con ciclo artificial. La vía subcutánea parece ayudar a mantener niveles más altos y estables de progesterona. Se recomiendan estudios prospectivos y multicéntricos con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos.

ABSTRACT

Introduction: Progesterone is a crucial hormone for embryo implantation, particularly in artificial cycles where endogenous production is absent. Previous studies have shown that 25% of women treated exclusively with vaginal progesterone do not reach optimal serum levels. Our hypothesis was that combined supplementation via vaginal and subcutaneous routes may improve clinical pregnancy rates in these cases.

Materials and Methods: We conducted an observational, retrospective, longitudinal, and analytical study. Adult women who underwent embryo cryo transfer with endometrial preparation through artificial cycles between 2019 and 2023 were included. Clinical and demographic variables such as age, oocyte origin, supplementation route, progesterone levels on day 3, and clinical pregnancy outcomes were analyzed.

Data collection was performed through medical record review and pseudonymized database use. Statistical analysis included Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney U, and chi-square tests, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Results: Out of 110 registered patients, 75 were included in the study. 56% received combined supplementation (vaginal + subcutaneous), while 44% received only vaginal progesterone. Clinical pregnancy was achieved in 58.7% of cases. Although no statistically significant differences were found between supplementation routes $(p = 0.865)$, a clinical improvement of 13.6% was observed in the combined group. The median age was 40 years, and the median progesterone level on day 3 was 18.36 ng/ml, above the optimal threshold of 8.8 ng/ml.

Conclusions: Although the results were not statistically significant, the study suggests that combined progesterone supplementation may offer a clinical benefit by improving pregnancy rates in women undergoing cryo transfer with artificial cycles. The subcutaneous route appears to help maintain higher and more stable progesterone levels. Prospective, multicenter studies with larger sample sizes are recommended to confirm these findings.

INTRODUCCIÓN

La progesterona es una hormona esteroidea clave para el ciclo menstrual, el embarazo y la embriogénesis. Se produce principalmente por el cuerpo lúteo en los ovarios y, durante el embarazo, por la placenta. Su síntesis en los ovarios está regulada por la hormona luteinizante (LH), que estimula su producción en el folículo ovárico antes de la ovulación y en el cuerpo lúteo tras ella, siendo esencial para preparar el endometrio al embarazo (1). En ausencia de embarazo, la involución del cuerpo lúteo produce una bajada de los niveles de progesterona, lo que desencadena la menstruación. Si ocurre la fecundación, el trofoblasto embrionario secreta gonadotropina coriónica humana, prolongando la vida del cuerpo lúteo (2). Posteriormente, a partir de la tercera semana de gestación, la placenta asume la producción de estrógenos y progesterona, manteniendo este papel hasta el final del embarazo (3).

La progesterona ejerce actividades biológicas esenciales, la más importante es a nivel endometrial donde altera la actividad de las glándulas, que empiezan a secretar nutrientes para facilitar la implantación del blastocito, por otro lado, induce cambios bioquímicos y morfológicos para promover la invasión del trofoblasto. Una vez implantado el embrión, la progesterona actúa a nivel del miometrio, donde garantiza la inhibición de las contracciones uterinas para que no se expulse el embrión implantado. A nivel inmunológico reduce la respuesta inmune materna, promoviendo su tolerancia hacia el embrión. Finalmente, en el cuello uterino desempeña un papel protector, haciendo que las glándulas endocervicales produzcan moco cervical espeso (4).

Por todas sus funciones, los niveles adecuados de progesterona son esenciales para un embarazo exitoso. En caso de niveles insuficientes, se producen fallos en la implantación del embrión en el endometrio y abortos en la primera etapa del embarazo (5,6). Por otro lado, niveles excesivamente elevados también pueden interferir negativamente, debido a una retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropinas. Además, varios estudios han sugerido que concentraciones séricas de progesterona superiores a 20–25 ng/ml en los días previos a la transferencia pueden inducir una desincronización del endometrio con respecto al embrión, desplazando la ventana de implantación y reduciendo las tasas de éxito del tratamiento

Desde el punto de vista farmacocinético, la progesterona presenta una vida media corta, de aproximadamente 5 minutos. Es metabolizada por el hígado mediante hidroxilación y

conjugación, dando lugar a metabolitos que se eliminan por vía urinaria. El principal metabolito urinario es el pregonando-3alfa,20alfa-diol, cuya cuantificación es útil para evaluar la correcta producción de progesterona endógena (7).

El ciclo menstrual se divide en dos fases principales, separadas por la ovulación; en la fase folicular se desarrolla el folículo preovulatorio bajo la influencia de las gonadotropinas. Posteriormente, en la fase lútea, se produce progesterona que garantiza la implantación del embrión y el mantenimiento del embarazo (8). Para que la implantación embrionaria ocurra con éxito, son necesarias condiciones endometriales óptimas y una sincronización entre el blastocisto y endometrio, que depende de la exposición a la progesterona (9). Esta capacidad del endometrio en permitir que el embrión se implante se conoce como receptividad y ocurre en un corto periodo de tiempo. En un ciclo ovulatorio natural, se establece al séptimo día después de la ovulación y este intervalo se denomina ¨ventana de implantación¨. Este momento es crítico en las técnicas de reproducción asistida y se intenta favorecerlo con suplementación de estradiol y progesterona a niveles supra fisiológicos (10).
En estudios anteriores, se ha establecido como punto de corte mínimos una progesterona sérica de 8.8 ng/ml, medida en el d+3 o d+5 y se ha demostrado que, con valores inferiores a estos niveles, las tasas de embarazo disminuyen de forma drástica (11).

La fase lútea insuficiente está definida clínicamente como la de una duración menor a 10 días, y es la responsable de una secreción inadecuada de progesterona. Las mujeres con esta condición no tienen los niveles óptimos necesarios para que el endometrio pase de la fase proliferativa a la secretora, condición indispensable para que el embrión se implante. Las consecuencias son problemas de infertilidad, abortos precoces (12)**(**13) y dificultad para lograr un embarazo de forma natural**.** La introducción de la progesterona exógena como soporte de la fase lútea, ha revolucionado las posibilidades de conseguir embarazo en estas pacientes, ofreciendo una solución efectiva para uno de los grandes problemas de infertilidad en la reproducción asistida.

Para la suplementación con progesterona exógena se pueden utilizar dos de sus formas: la natural y la sintética. La progesterona natural micronizada es la más utilizada ya que sus partículas de pequeño tamaño permiten una fácil absorción. Las vías de administración disponibles son la vía oral, vaginal, intramuscular o subcutánea. La vía oral produce efectos secundarios significativos y alcanza niveles séricos inferiores debido al efecto del primer

paso hepático. Por ello, la literatura actual respalda el uso de la vía vaginal como primera elección, consiguiendo niveles séricos óptimos rápidamente y manteniéndose estables durante 24 horas, simulando así un ciclo natural (14) (Tabla 1). En algunos casos se emplea progesterona subcutánea como apoyo o tratamiento de rescate, por su eficaz y fácil manejo. En cuanto a la vía intramuscular, logra niveles séricos más elevados pero su uso está limitado en Europa debido al dolor asociado a las inyecciones (15). A pesar de esto, es importante la personalización del tratamiento según las necesidades de cada paciente y según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada, para optimizar los resultados (16).
Aunque no existe correlación directa entre las concentraciones de progesterona sérica con los niveles que se alcanzan a nivel uterino, la evidencia actual refiere que el nivel de progesterona en sangre es un buen marcador de bioactividad de la progesterona exógena cuando se administra por vía vaginal (17**)** y que sus niveles se relacionan a la tasa de gestación y recién nacidos vivos.

Tabla 1: formulaciones progesterona

Vía administración	Formulación	Dosis recomendada
Oral	Progesterona micronizada, cápsulas 100-200 mg	200-600 mg/día
Vaginal	Progesterona micronizada caps. 100-200 mg vaginal	600-800 mg/día
Vaginal	Progesterona natural, óvulos 400mg	
Vaginal	Progesterona en gel bioadhesiva 90mg	90 mg/12h
Subcutánea	Progesterona hidroxipropilbetadex amp 25 mg	25 mg/día

El número de procedimientos de transferencia de embriones congelados (TEC) ha ido aumentando en los últimos años; se trata de procedimientos seguros y eficaces que constituyen un pilar fundamental en las técnicas de reproducción asistida. Esto se debe también a los avances en las técnicas de vitrificación y congelación, que han permitido mejorar la tasa de supervivencia de los embriones criopreservados (18).

Para la preparación endometrial previa a la criotransferencia existen diferentes protocolos, los de ciclo natural y de ciclo artificial. En el presente estudio se incluyeron exclusivamente mujeres que se sometieron a una criotransferencia, con el embrión criopreservado de un ciclo artificial previo. A pesar de que no haya evidencia de superioridad de un protocolo respecto a otro, en nuestro centro son de elección los protocolos de ciclo artificial con terapia hormonal sustitutiva, ya que permiten programar con más flexibilidad el día de la transferencia embrionaria.

En este estudio las pacientes se preparan con un ciclo artificial que les anula la ovulación espontánea y por tanto, toda la reserva hormonal proviene de la suplementación exógena. Se inicia el procedimiento con suplementos de estrógenos en el día 1-2 del ciclo para generar la proliferación endometrial y posteriormente se realiza una ecografía en el día 12 para evaluar la respuesta endometrial, considerando adecuado un grosor endometrial mayor a 7 mm. Este criterio es esencial para avanzar con el siguiente paso, que consiste en la administración de progesterona exógena, para que el endometrio asuma función secretora y se prepare a la implantación (19).

En los ciclos artificiales se pueden utilizar tratamientos con GnRh para suprimir la función ovárica, o protocolos sin ella. Con la supresión ovárica se produce un bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis, se evita la secreción de gonadotropinas asegurando que no se produzca una ovulación prematura y que se cancelen los ciclos. En estas pacientes no hay cuerpo lúteo, entonces toda la progesterona disponible depende de la vía exógena. Por esta razón, es muy importante elegir adecuadamente tanto su vía de administración como dosis, y programar el día de la criotransferencia según el tiempo de inicio de la administración de la progesterona. (20).

Se ha demostrado que en los ciclos artificiales el principal factor que influye sobre la ventana de implantación es el momento adecuado para la administración de la progesterona exógena. Actualmente, el tiempo óptimo para su administración es cinco días antes de la transferencia embrionaria (21). Sin embargo, aún faltan estudios que determinen con precisión el intervalo ideal entre la última administración de progesterona y la transferencia del embrión para optimizar los resultados (21).

Teniendo en cuenta el papel determinante de la suplementación con progesterona y que un 25% de las pacientes que la reciben únicamente por vía vaginal, no alcanzan los niveles mínimos en el día de la transferencia embrionaria (11), este estudio propone someter a todas las pacientes a una doble suplementación de progesterona exógena, utilizando en combinación la vía vaginal y la subcutánea. Esta estrategia terapéutica permite optimizar la sincronización entre endometrio y embrión, ofreciendo condiciones más favorables para su implantación y garantizando la gestación clínica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis del estudio fue que, suplementando progesterona por doble vía (vaginal y subcutánea), a todas las mujeres sometidas a criotransferencia embrionaria que se prepararon con ciclo artificial, se obtuviese un aumento del 10-15% en las tasas de embarazo clínico.

Objetivo principal

El principal objetivo del estudio fue evaluar si la suplementación combinada de progesterona mejoraba la tasa de embarazo en las pacientes sometidas a procedimiento de criotransferencia.

- Para realizar esta evaluación, se realizó una comparación entre el grupo de mujeres que recibieron la pauta tradicional de progesterona por vía vaginal en los días previos a la criotransferencia, comparándolas con el grupo de mujeres que recibió la estrategia propuesta en este estudio: progesterona por vía vaginal + subcutánea,

Objetivos secundarios

Se consideraron algunos objetivos secundarios para complementar el estudio, en concreto:
Se propuso valorar si con niveles superiores a los establecidos actualmente como óptimos, mejoran las tasas de gestación clínica; el punto de corte actual se ha fijado en un umbral de 8.8ng/ml, según el último estudio de Labarta del 2021 (11).

Se evaluó si la doble suplementación de progesterona aseguraba niveles hormonales óptimos 48 horas antes de la criotransferencia, contribuyendo así a la reducción del número de ciclos cancelados. Consideramos criterio para cancelar el ciclo, un nivel de progesterona insuficiente.

Se estudiaron factores clínicos adicionales de las pacientes sometidas al procedimiento de criotransferencia (edad, origen ovocito).

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Para cumplir con los objetivos mencionados, se planteó un estudio con un enfoque observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, y analítico realizado desde el 2019 hasta el 2023. El estudio fue longitudinal debido a que se recogieron los datos desde un tiempo previo hasta un tiempo posterior.

Ámbito y población del estudio

- Ámbito: pacientes entre los 28-46 años seguidas por el servicio de Reproducción Asistida en el Hospital Universitario Ruber Quironsalud Madrid, entre enero del 2019 y junio del 2023.
- Población: pacientes que consultaron al servicio de Reproducción Asistida para someterse a un procedimiento de criotransferencia, con preparación endometrial con progesterona exógena, siguiendo un ciclo artificial producido mediante terapia hormonal sustitutiva.

Criterios de inclusión

1. Mujeres menores de 46 años.
2. Mujeres pendientes de criotransferencia embrionaria siguiendo protocolo de ciclo artificial.
3. Mujeres sometidas a criotransferencia de embriones de buena calidad (ovocitos donados u ovocitos propios).
4. Mujeres sometidas a preparación endometrial con ciclo artificial.
5. Mujeres con características endometriales adecuadas para la implantación: patrón trilaminar.
6. Mujeres sometidas a doble suplementación de progesterona, por vía vaginal y subcutánea.
7. Mujeres sometidas a suplementación únicamente por vía vaginal.

No existe edad límite definida por la literatura actual para excluir a las pacientes candidatas a un procedimiento de Reproducción Asistida. A pesar de esto, en nuestro centro y en muchos otros se define como punto de corte los 45-46 años, ya que por encima de esta edad las condiciones endometriales, que son un requisito fundamental para el procedimiento, dejan de ser óptimas.
Por último, en el estudio se incluyeron únicamente pacientes con ciclo artificial, ya que este protocolo permite controlar de forma más precisa el momento más adecuado para la implantación.

Criterios de exclusión

1. Mujeres con endometrio de grosor menor a 7,5 mm.
2. Mujeres sometidas a ciclo natural.
3. Mujeres sometidas a ciclo natural modificado.
4. Mujeres con alteraciones en la morfología uterina: pólipos, cicatrices, adherencias.
5. Mujeres con enfermedades sistémicas y/o autoinmune.
6. Mujeres con dos procedimientos de criotransferencia previos sin éxito.

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes con un grosor de endometrio inferior a 7.5mm dado que este criterio es fundamental para una implantación embrionaria adecuada. En ausencia de este requisito, la doble vía de suplementación con progesterona propuesta en el estudio no tendría un efecto significativo en el desenlace clínico (gestación si/ no).

Asimismo, se excluyeron las pacientes con alteraciones morfológicas o estructurales a nivel uterino, por representar factores que podrían comprometer la receptividad endometrial y interferir en los resultados del tratamiento.

También se decidió no incluir a las pacientes con enfermedades sistémicas y/o autoinmunes, debido a la falta de evidencia que relacione de forma específica sospechas de dichas patologías con la capacidad reproductiva o los resultados del tratamiento hormonal.

Tamaño muestral

Basándonos en estudios anteriores (11), las mujeres sometidas a soporte hormonal con progesterona vaginal antes del procedimiento de criotransferencia, presentaron una tasa de embarazo del 36%. Con este valor de referencia, se calculó que se necesitarían 395 pacientes

con un nivel de confianza del 95% y una precisión 0.05. Como ajuste, se consideró un 10% de pérdida de datos, para compensar posibles pérdidas o datos incompletos. Esto implicó un tamaño mínimo muestral final de 390 pacientes.

Selección y definición de Variables

En el presente trabajo, se analizaron diferentes variables para caracterizar a las pacientes que recibieron criotransferencia embrionaria. Se incluyeron variables demográficas, clínicas y relativas al protocolo de preparación endometrial, con el objetivo de evaluar posibles factores asociados a la eficacia del tratamiento de soporte con progesterona.

Entre las variables demográficas, se registró la edad de las pacientes para estudiar su relación con los resultados finales; dentro de las variables clínicas se recogieron el estado de los ovocitos en el momento de la transferencia, clasificándolos como frescos o vitrificados. Asimismo, se recopilaron datos sobre la procedencia del semen, especificando si se trataba de una muestra de la pareja o de donante.

En relación al protocolo de preparación endometrial, se registraron las dos pautas empleadas: suplementación con progesterona exclusivamente por vía vaginal y la combinación de la vía vaginal con la subcutánea (Prolutex). La elección de estas pautas se consideró relevante para el análisis ya que, según la hipótesis planteada, podría influir en los resultados.

En relación al procedimiento de la transferencia embrionaria, se anotaron tanto el día como el número de embriones transferidos. Además, se midieron los niveles séricos de progesterona en el día 3 antes de la transferencia. Tal y como se expuso en la introducción, la concentración de esta hormona en los días anteriores se considera un importante predictor del éxito en la implantación embrionaria. Finalmente se recogió la variable principal del estudio, correspondiente al objetivo planteado: presencia o ausencia de gestación clínica.

Recogida de datos

Los datos utilizados se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas de las pacientes candidatas a criotransferencia y previa suplementación hormonal con progesterona. Se incluyeron en la recogida de datos las pacientes registradas desde enero del 2019 hasta junio del 2023. La base de datos se encuentra en el sistema informático de Quironsalud Madrid, conforme a la ley de protección de datos. Se utilizó una base de datos de forma pseudomizada, es decir se recogieron primero los datos personales y luego se pseudonimizan. Se diseñaron finalmente dos bases de datos, una de ella con los datos identificativos y con

acceso únicamente por parte del tutor clínico. La otra presenta los datos necesarios para la investigación, pero sin datos identificativos, y se utilizó para este trabajo de fin de grado. La base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del hospital, y no se incluyó en dispositivos externos.

Plan de análisis estadístico

Se accedió a la base de datos del Hospital Universitario Ruber Quironsalud para identificar las pacientes que cumpliesen los criterios de inclusión para el estudio, se obtuvo la ficha de dichos pacientes y se pasaron los datos a una hoja de cálculo de Excel, indicando las variables previamente descritas. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando de manera complementaria, los programas SPSS (versión 26) y Jamovi (versión 2.3). El SPSS fue necesario para aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la cual no está disponible en el Jamovi.

Se realizó un análisis descriptivo para las variables del estudio; para las cuantitativas como edad y niveles de progesterona en día 3 (PG D3), se utilizaron la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartílico (RI) como medida de variabilidad, debido a que ninguna de las dos variables cumplió el criterio de normalidad. El estudio de normalidad se realizó con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Se complementó el análisis de la variable edad con un histograma (Figura 1), con el objetivo de visualizar su distribución e identificar valores muy extremos que puedan distorsionar los resultados.

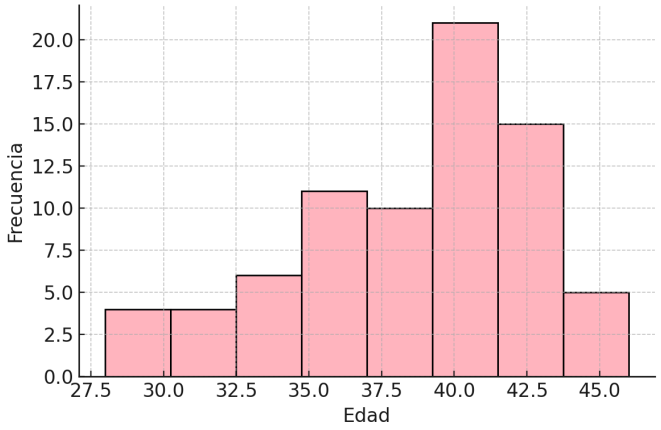

Figura 1: histograma que evidencia la distribución de la variable edad

Tal como se observa en el histograma de la variable PG D3, destaca una asimetría positiva, con la mayoría de los valores concentrados en rango bajo, pero con algunos valores muy altos; esta distribución refuerza la no normalidad de la variable y justifica el uso de la mediana como análisis estadístico central (Figura 2).

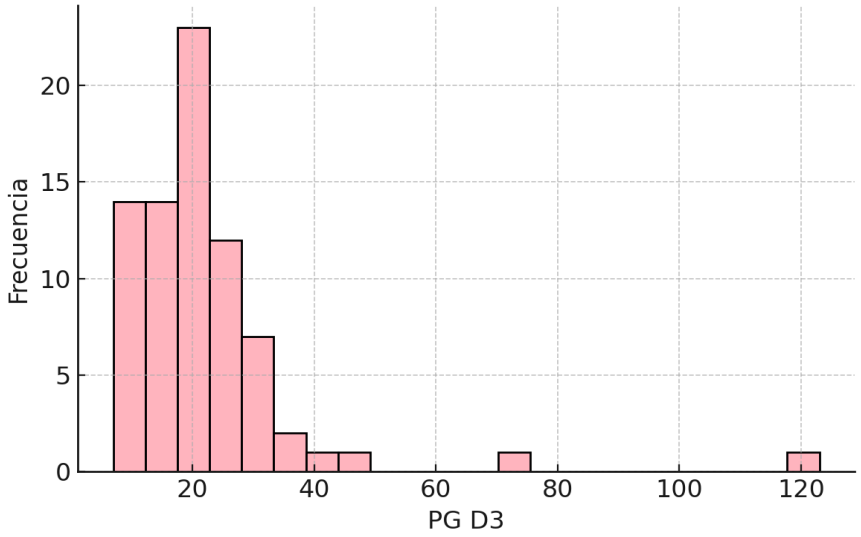

Figura 2: histograma que evidencia la distribución de la variable PG D3

Para describir las variables cualitativas (estado óvulos, origen ovocito, procedencia del semen) se utilizaron la frecuencia absoluta y relativa. Para estudiar la relación entre el resultado (positivo o negativo) y las variables cualitativas se utilizó la prueba del Chi-cuadrado. Para analizar si existían diferencias entre los grupos según el resultado (positivo o negativo) en las variables cuantitativas (edad y PG D3), se utilizó la prueba de U de Mann Whitney, ya que las variables cuantitativas no seguían distribución normal. En el estudio de la normalidad de los dos grupos (Prolutex y vaginal), el resultado fue que estas variables tampoco seguían distribución normal.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de confianza del 95% y por tanto con un nivel de significación del 5%.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Se solicitó al Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz la repoblación (anexo 1). Se solicitó al Hospital Ruber Quironsalud Madrid la exención del consentimiento informado, al tratarse de un estudio retrospectivo y con riesgo nulo para los sujetos. Tras dicha evaluación, este fue aprobado posteriormente.

Para el manejo de los datos personales de las pacientes, se utilizó una base de datos pseudomizada asignando un número a cada paciente, sin sus datos personales visibles, para mantener la confidencialidad en todo momento. El trabajo se realizó respetando las normativas en materia de Bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la biomedicina según la Ley 14/2007, de 3 de junio, de investigación biomédica (22). Se llevó a cabo un estudio conforme a la ley Orgánica 3/2018 de 5 de Diciembre de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (23) el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, reguladora de la autonomía del paciente (24) y los derechos y obligaciones de materia de información clínica (se adjunta compromiso de tutor y estudiante).

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron de manera retrospectiva un total de 75 pacientes sometidas a terapia suplementaria con progesterona previa al procedimiento de Criotransferencia. La muestra registró a las pacientes incluidas entre enero del 2019 hasta junio del 2023.

Inicialmente se registraron 110 pacientes. De este total, 3 de ellas decidieron no continuar con el procedimiento tras reconsiderar el miedo respecto a ello. Acorde a los criterios de exclusión previamente establecidos, se descartaron 9 pacientes que no presentaron un grosor endometrial superior a 7,5 mm. Asimismo, se excluyeron 7 pacientes que realizaron el procedimiento bajo ciclo natural, ya que este estudio se centra únicamente en mujeres que siguieron una preparación con ciclo artificial. Por otro lado, 6 pacientes se descartaron tras detectarse alteraciones uterinas. Finalmente, 4 mujeres se excluyeron por hallazgos analíticos sugestivos de alteraciones autoinmunes sin confirmación diagnóstica (Figura 3).

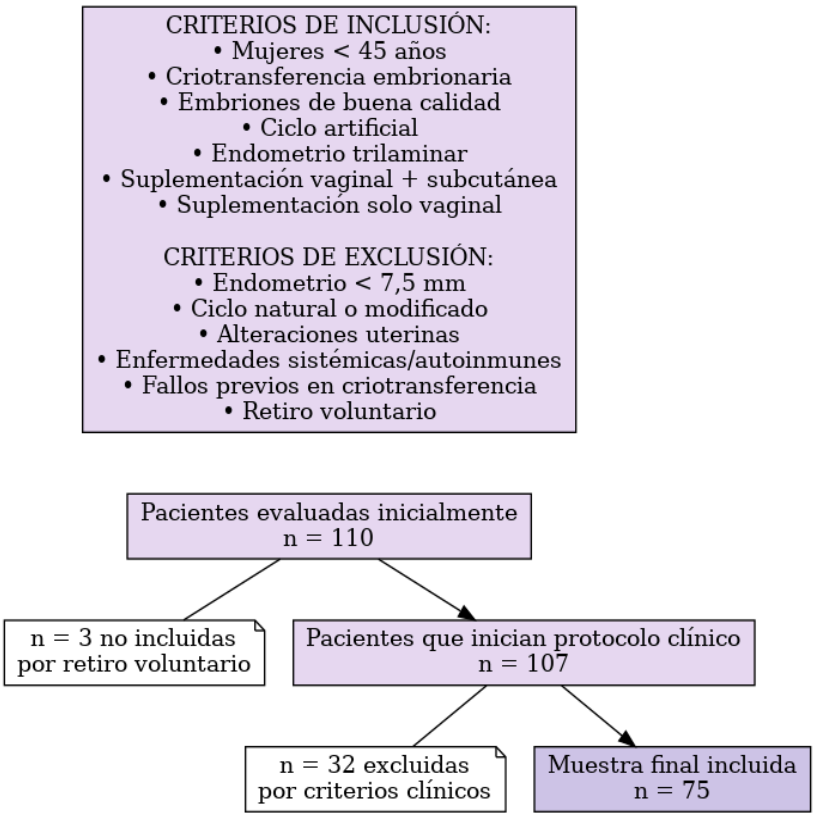

Figura 3: Diagrama de flujo que representa los criterios utilizados para la selección de las pacientes incluidas en la muestra.

En cuanto al origen de los ovocitos, el 88,0% (*n* = 66*)* fueron propios y el 12,0% (*n* = 9*)* fueron obtenidos mediante ovodonación. En relación con el estado de los óvulos, el 88,0% *(n* = 66*)* utilizados eran frescos y en menor medida, con un valor del 12,0% (*n* = 9), eran vitrificados. Otra variable analizada fue el procedimiento de obtención de semen, donde en un 93,3% *(n* = 70*)* provenían de la pareja y solo un 6,7% (*n* = 5) eran donantes. La pauta de preparación endometrial con vía vaginal se empleó en el 44,0% (*n* = 33), mientras que el 56,0% (*n* = 42) recibió Prolutex. El resultado del test de embarazo fue positivo en el 58,7% (*n* = 44) de los casos y negativo en el 41,3% *(n* = 31).

Respecto a las variables cuantitativas, la mediana de la edad fue de 40,00 años con un rango intercuartílico (RI) de 6,00. La hormona PG D3 presentó una mediana de 18,36 y un RI de

11,40. Estos valores, al estar muy por encima del umbral de 8,8 ng/ml propuesto como punto de corte mínimo en la literatura (Labarta, 2021), permiten plantear si dicho umbral podría ser demasiado bajo para garantizar una tasa de implantación óptima. Este dato se vincula al objetivo secundario del estudio, que propone reevaluar si niveles más altos de progesterona sérica se asociarían a mejores resultados clínicos y menos cancelaciones de ciclos de criotransferencia.

Tabla 2. Tabla descriptiva de las variables de estudio.

Origen ovocitos	**n**	**%**
Propio	66	88,00
Ovodonado	9	12,00
Estado óvulos		
Fresco	66	88,00
Vitrificado	9	12,00
Proc.semen		
Pareja	70	93,30
Donante	5	6,70
Pauta prep.end. VD		
Vaginal	33	44,00
Prolutex	42	56,00
Resultado VD		
Negativo	31	41,30
Positivo	44	58,70

	Mediana	RI
Edad	40,00	6,00
PG D3	18,36	11,40

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se observó que tanto la variable edad (p = 0,000) como PG D3 *(*p = 0,000) no seguían una distribución normal, lo que justificó el uso de pruebas no paramétricas para los análisis posteriores y para el análisis descriptivo de la Tabla 2.

Se estudió la normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov debido al tamaño muestral, considerándolo más apropiado para una muestra moderada como esta (n = 75) (Tabla 3).

Tabla 3. Prueba de normalidad variables cuantitativas.

	Kolmogorov-Smirnov[a]		
	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0,181	75	<0,001
PG D3	0,215	75	<0,001

Se realizó también el análisis de la normalidad de ambos grupos del estudio: Prolutex (doble vía) y vía vaginal (Tabla 4). El resultado (p < 0,05) confirmó que no siguen una distribución normal.

Tabla 4. Prueba de normalidad para los dos grupos.

	Estadístico	gl	Sig**.**
Prolutex	0,210	42	0,0421
Vaginal	0,279	33	0,0091

Asociación entre variables cualitativas y resultado

Se utilizó un análisis bivariado de los datos utilizando la prueba Chi-cuadrado, con el objetivo de evaluar una relación entre cada una de las siguientes variables y el resultado (positivo/negativo).

Según los resultados, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables cualitativas analizadas y el resultado del test de embarazo (Tabla 5). En concreto:

- La pauta de preparación endometrial no mostró diferencias significativas entre los grupos con resultado positivo y negativo *(p* = 0,865) (Figura 4).
- El origen de los ovocitos tampoco se asoció significativamente al resultado *(p* = 0,292) (Figura 5).
- El estado de los óvulos (fresco vs. vitrificado) no presentó relación significativa *(p* = 0,292) (Figura 6).
- El origen de obtención del semen no tuvo asociación significativa con el resultado del embarazo (*p* = 1,000) (Figura 7).

Tabla 5. Análisis de la relación entre el resultado y las variables cualitativas.

	Negativo		**Positivo**			
Resultado VD	n	%	n	%	chi-cuadrado	p-valor
Vaginal	14	45,2%	19	43,2%	,029	0,865
Prolutex	17	54,8%	25	56,8%		
Origen ovocitos						
Propio	29	93,5%	37	84,1%	1,540	0,292
Ovodon	2	6,5%	7	15,9%		
Estado óvulos					1,540	0,292
Fresco	29	93,5%	37	84,1%		
Vitrificado	2	6,5%	7	15,9%		
Proc.semen						
Pareja	29	93,5%	41	93,2%	,004	1,000
Nonante	2	6,5%	3	6,8%		

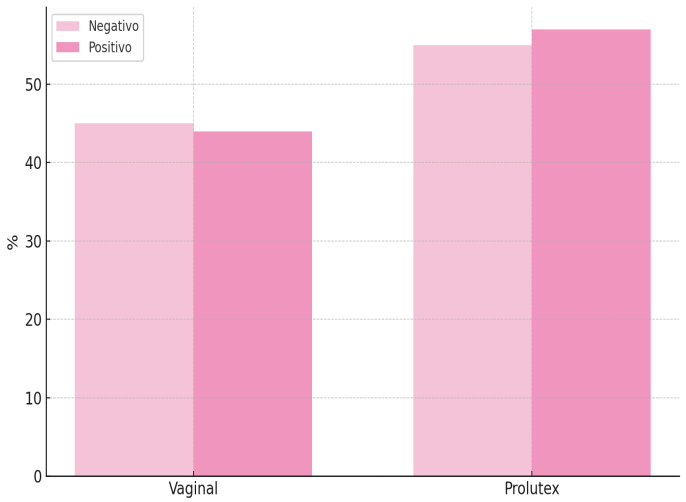

Figura 4: Gráfico que evidencia la relación entre la pauta de suplementación utilizada (vaginal/Prolutex) y el resultado (embarazo +/-).

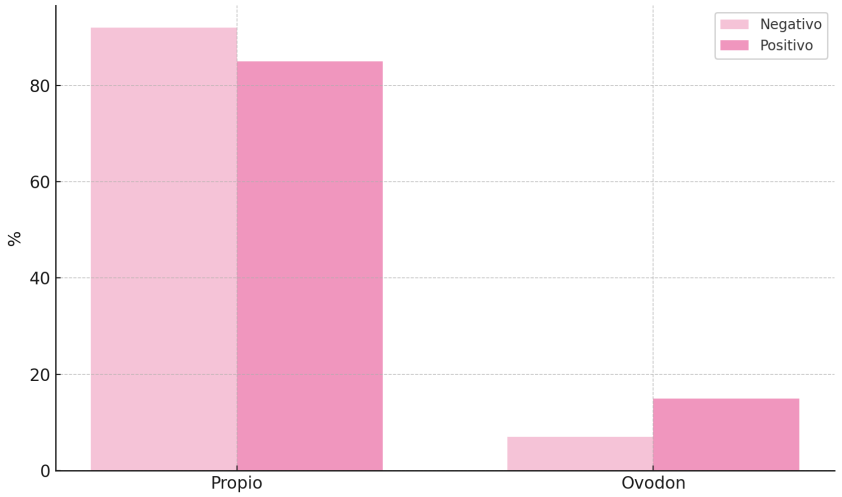

Figura 5: relación entre el origen de los ovocitos (propios/donados) y el embarazo. La mayoría fueron ovocitos propios, pero en casos de ovodonación los resultados positivos son ligeramente superiores.

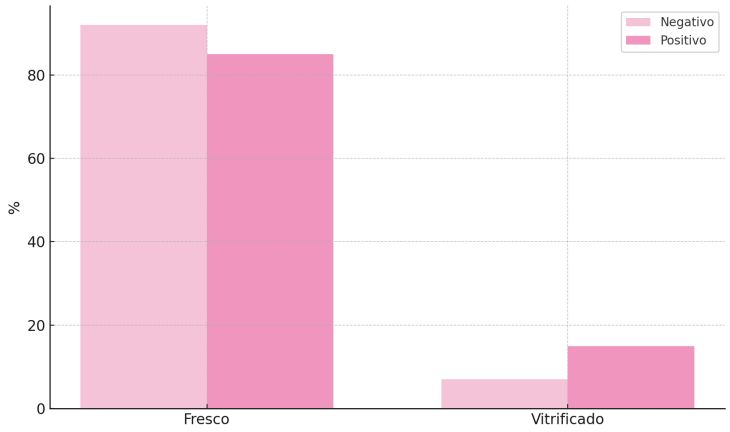

Figura 6: relación entre el estado de los óvulos y el resultado de embarazo. No hay una conexión sustancial entre ambas variables.

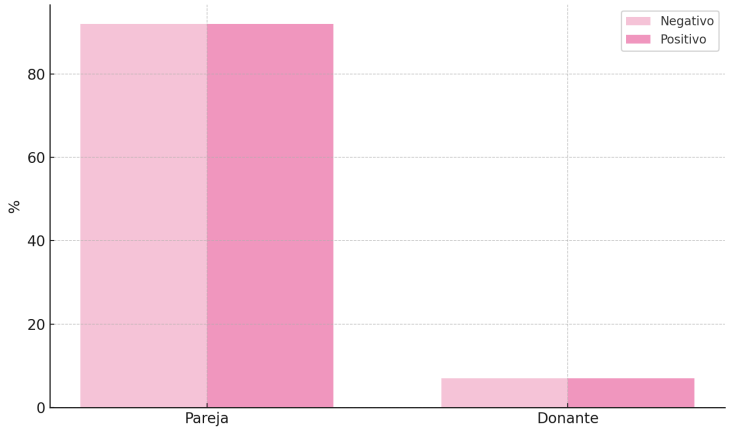

Figura 7: relación entre la procedencia del semen y el resultado de embarazo, donde no se evidencia una relación significativa.

Asociación entre variables cuantitativas y resultado:

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (positivos y negativos) en las variables cuantitativas analizadas (edad y PG D3), según el resultado de la prueba de U mann-Whitney (Tabla 6):

- La edad presentó una mediana de 40,00 años tanto en el grupo con resultado negativo como en el positivo, sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0,978).
- La mediana de PG D3 fue ligeramente superior en el grupo negativo (19,30) respecto al positivo (18,33), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa *(*p = 0,897).

Tabla 6. Prueba de la U de Mann-Whitney.

	Negativo n = 31		Positivo n= 44			
	Mediana	RI	Mediana	RI	z	p
Edad	40,000	6,000	40,000	5,750	-0,027	0,978
PG D3	19,300	13,000	18,330	10,583	-0,129	0,897

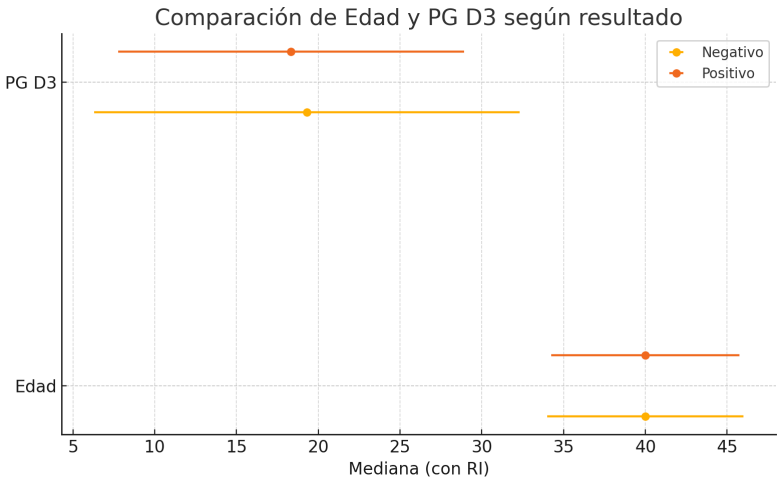

Figura 8: el gráfico evidencia las diferencias entre los grupos con resultado negativo y positivo en relación a dos variables cuantitativas: edad y PG D3.

La figura 8 evidencia un gráfico en donde cada grupo está representado por un punto, correspondiente a la mediana de la variable. Las líneas horizontales asociadas a cada punto representan el rango intercuartílico (RI).
Para la variable edad, la mediana fue de 40 en ambos grupos y los RI son similares. Esto confirma visualmente el análisis previamente descrito, donde no hay diferencia significativa *(p* = 0,978).

Para la variable que mide los niveles séricos de progesterona en el día 3 (PG D3), el grupo de resultados negativos muestra una mediana ligeramente mayor, con valor 19,30 respecto al grupo positivo que tiene 18,33. Al tener una amplia superposición en los RI, se refleja igualmente falta de diferencia significativa (*p* = 0,897).

DISCUSIÓN

La correcta preparación del endometrio mediante soporte hormonal exógeno, es uno de los factores clave en el éxito de las técnicas de Reproducción Asistida. En la actualidad, la literatura científica carece de consenso sobre un protocolo a seguir como preparación a la criotransferencia embrionaria. En particular, faltan estudios que determinen con claridad la dosis y la vía de administración óptimas de la progesterona como soporte de la fase lútea. Esta falta de evidencia es aún más notable en el contexto específico de los ciclos con preparación endometrial artificial.
Otro dato relevante es que aproximadamente un 25% de las mujeres que reciben únicamente progesterona por vía vaginal, no alcanzan niveles séricos adecuados en los días previos a la transferencia, lo cual puede llevar a la cancelación del ciclo.

Por estos motivos se planteó la realización del presente estudio, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia clínica de una terapia dual de suplementación de progesterona (vía vaginal + subcutánea), en comparación con la tradicional que sugiere exclusivamente la vía vaginal.

La suplementación con progesterona ha supuesto un avance clave en los tratamientos de Reproducción Asistida, especialmente en los protocolos de ciclo artificial en los que no hay cuerpo lúteo funcional y por tanto, no se produce progesterona de forma endógena. En estos casos, la administración exógena de la hormona resulta esencial, ya que la implantación embrionaria depende exclusivamente de ella. Estudios como los de Labarta y Van der Linden

(25) demostraron que niveles bajos de progesterona el día de la transferencia se asociaban con peores resultados de implantación y embarazo clínico.

En este trabajo no se alcanzó significación estadística, pero sí se observó tendencia favorable hacia la doble vía, que podría tener relevancia práctica. De las 75 pacientes estudiadas, la tasa de embarazo clínico global fue del 58,7%. En el grupo con doble suplementación, el embarazo clínico se logró en el 56,8% de las pacientes, frente al 43,2% en las que recibieron progesterona por vía vaginal exclusiva. Aunque esta diferencia (13,6%) no fue estadísticamente significativa *(p* = 0,865), en un contexto donde cada intento de criotransferencia implica una importante carga emocional y económica para las pacientes, incluso mejoras que no alcanzan significación estadística, pueden ser clínicamente relevantes, si se comprueba su existencia real en un estudio con un diseño y muestra más adecuado.

En este sentido, el aumento del 13,6% en la tasa de embarazo clínico observado en el grupo con suplementación combinada podría justificar su uso en la práctica habitual si se replicase en estudios con una muestra más amplia. En este caso, este dato debe tomarse con mucha cautela porque al menos en la muestra utilizada, la diferencia encontrada se debe al azar.

Es importante destacar también que los estudios retrospectivos con muestras pequeñas como en este caso, pueden tener una potencia estadística insuficiente para detectar diferencias significativas, aún cuando éstas existan a nivel clínico. Como se evidencia en la literatura actual (26) los estudios centrados en Reproducción Asistida pueden estar limitados por el tamaño muestral y la heterogeneidad de las pacientes, lo cual puede hacer difícil resaltar diferencias clínicamente importantes.

Los estudios de Labarta establecen un punto de corte de 8.8ng/ml de progesterona sérica, demostrando que por debajo de este nivel se reduce significativamente la tasa de embarazo. Aunque en este estudio los niveles de progesterona (PG D3) no mostraron diferencias significativas entre los grupos de resultado positivo y negativo, (mediana de 18,3 vs 19,3 ng/ml, $p = 0.897$), se evidencia que las pacientes que recibieron doble suplementación lograron niveles superiores al umbral crítico. Esto refuerza la hipótesis de que la combinación de la doble pauta (Prolutex) garantiza niveles supra óptimos de la hormona, permitiendo una implantación exitosa.

No se encontraron diferencias significativas en relación al origen de los ovocitos, estado de conservación ni procedencia del semen, lo cual sugiere que, en condiciones controladas de

calidad embrionaria y endometrial, el impacto de la suplementación hormonal destaca como factor modificable más relevante.

Una fortaleza destacable de la metodología de este estudio fue la rigurosa recogida de datos, la cual se basó en una revisión sistemática de las historias clínicas y en el uso de variables objetivas como la medida de los niveles de progesterona mediante prueba analítica y la confirmación del embarazo clínico. Para minimizar los sesgos de información a la hora de recopilar los datos, se realizó una doble validación de los mismos de forma conjunta por varios profesionales del departamento de Reproducción Asistida. También fue posible minimizar los posibles sesgos de medición, gracias al carácter retrospectivo del estudio.

Además, el uso de una pauta homogénea para todas las pacientes permitió hacer una comparación directa y fiable de los efectos clínicos. Para que esto fuese posible se decidió incluir en el estudio solo a las pacientes que siguieron un ciclo artificial, para reducir la variabilidad asociada a otros tipos de protocolo.

Según estudios anteriores (27) el soporte de la fase lútea ha de personalizarse según el perfil farmacocinético de la paciente. Este dato, refuerza el uso de la combinación de la vía vaginal combinada con la subcutánea, ya que puede compensar las variaciones interindividuales en la absorción de la progesterona vaginal, variaciones que son presentes sobre todo en las pacientes con índice de masa corporal elevado. Por último, la vía subcutánea demostró ser bien tolerada, segura y efectiva, de especial utilidad como rescate para las pacientes que presentaron niveles séricos bajos a pesar de la administración por vía vaginal.

Entre las limitaciones del estudio destaca un tamaño de la muestra limitado (n = 75), muy por debajo del que se estimó inicialmente *(*n = 390); este dato reduce la potencia estadística del análisis, pudiendo ser una de las razones de la falta de significancia estadística en los resultados. Además, la mayoría de las pacientes del estudio se presentaron con perfiles clínicos similares y se recogieron los datos de las pacientes en un un único centro, el Hospital Ruber Quironsalud Madrid. Este carácter unicéntrico del estudio junto al pequeño tamaño muestral, restringen la generalización de los resultados obtenidos.

Finalmente, en este trabajo no se logró analizar variables clínicas adicionales que se plantearon inicialmente, entre ellas el índice de masa corporal (IMC), los antecedentes reproductivos y los niveles basales de progesterona y estrógenos antes del inicio del protocolo.

A pesar de las limitaciones previamente analizadas, este estudio aporta evidencia preliminar sobre una estrategia terapéutica que está todavía infra estudiada. Identifica posibles ventajas clínicas de la pauta combinada, promueve la personalización del soporte de la fase lútea y plantea preguntas para futuros estudios. Finalmente, aporta información sobre los beneficios del soporte con progesterona por vía subcutánea como complemento a la vía vaginal, en el contexto de crio transferencias en ciclos artificiales.

En conclusión, aunque no se alcanzó significancia estadística, los hallazgos del presente trabajo sugieren la viabilidad y seguridad de la doble pauta de administración de progesterona para ofrecer condiciones más favorables para la implantación embrionaria. El estudio propone sentar la base para futuros ensayos con mayor poder estadístico, que puedan confirmar su eficacia clínica y estadística.

Se requieren estudios multiétnicos, prospectivos y con un mayor tamaño muestral, para validar estos resultados y estudiar con mayor precisión que grupos de pacientes podrían beneficiarse de esta estrategia.

CONCLUSIÓN

Este estudio sugiere que la suplementación de progesterona por doble vía (Prolutex), podría mejorar la tasa de embarazo clínico respecto a la vía vaginal exclusiva. Aunque no se alcanzaron niveles estadísticamente significativos en los resultados, estos últimos refuerzan una diferencia clínica favorable del grupo que recibió progesterona por vía combinada, confirmando que la implantación embrionaria y el embarazo clínico están favorecidos.

La mediana de los niveles de progesterona fue de 18,36 ng/ml, muy por encima del umbral mínimo acordado en la literatura científica actual. Esta medida es un dato clave para el éxito del procedimiento de criotransferencia. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con y sin gestación clínica, pero estos datos sugieren que los niveles supra fisiológicos podrían contribuir a mejorar los resultados clínicos y reducir las cancelaciones de los ciclos de criotransferencia, lo cual requiere más estudios para confirmación.

Se evidenció que la suplementación combinada permitió alcanzar niveles más altos y estables de progesterona en el día 3 antes de la transferencia, superando ampliamente el umbral

mínimo recomendado. Esto respalda su utilidad como estrategia de rescate, sobre todo en pacientes con mala absorción por vía vaginal y con IMC elevado.

La mediana de edad de las pacientes fue de 40 años; el 88% de ellas utilizó ovocitos propios y el 93,3% semen de pareja. No se encontraron asociaciones significativas entre estas variables y el resultado del embarazo, lo cual sugiere que la suplementación hormonal es el factor clave para el éxito del procedimiento.

Los resultados resaltan también la importancia de individualizar el tratamiento de soporte hormonal luteal, considerando más factores como el IMC y sus antecedentes reproductivos; estos datos no se recopilaron en el presente trabajo pero serían de interés como variables añadidas para completar los próximos estudios.

Finalmente, con estudios futuros de carácter multicéntricos, prospectivos y con mayor tamaño muestral se podrían confirmar los hallazgos estudiados en este trabajo y explorar de forma más precisa que grupos de pacientes se beneficiarían de esta estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. Nat Med. 2013;19(5):548-56. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4413906/.
2. Brosens JJ, Parker MG, McIndoe A, et al. Uterine biology and implantation window. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(5):275-89. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4436586/.
3. Medvei VC. The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from the Earliest Times to the Present Day. Boca Raton: CRC Press; 1993..
4. Dressing GE, Goldberg JE, Charles NJ, Schwertfeger KL, Lange CA. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. Front Biosci (Landmark Ed). 2011 Jun 1;16:2317-34. doi:10.2741/3846. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4413906/
5. González R, Martínez L, Pérez J. Efectos de la progesterona en la infertilidad. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2019 [citado 2025 ene 6];84(6):526-532. Disponible en: https://doi.org/10.4067/S0717-75262019000600526.
6. Menocal Tobías G, Sánchez Usabiaga RA, Dueñas Riaño J, Batista Espinoza A, Romero Tovar S, Velázquez Martínez ER. Progesterona en microesferas para el tratamiento en infertilidad. Acta Méd Grupo Ángeles [Internet]. 2008 [citado 2025 ene 6];6(1):8-9. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2008/am081b.pdf
7. Orizaba-Chávez B, Alba-Jasso GA, Ocharán-Hernández ME. Farmacocinética de la progesterona. Rev Hosp Jua Mex[Internet]. 2013 [citado 2025 ene 6];80(1):59-66. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju131j.pdf.
8. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: A requisite to reproduction. Obstet Gynecol Clin North Am[Internet]. 2015 Mar [citado 2025 ene

6];42(1):135–151. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4436586/.

9. Yoshinaga K. Progesterone and its downstream molecules as blastocyst implantation essential factors. Am J Reprod Immunol [Internet]. 2014 Apr [citado 2025 ene 6];71(4):290-299. Disponible en: https://doi.org/10.1111/aji.12253.
10. Reyes-Hernández M. Estudio del valor de la progesterona el día de la descarga ovulatoria en ciclos de FIV/ICSI. Trabajo de fin de titulación. La Laguna: Fundación General Universidad de La Laguna; 2017.
11. Labarta E, Mariani G, Paolelli S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. Hum Reprod [Internet]. 2021 Mar [citado 2025 ene 6];36(3):683-692. Disponible en: https://doi.org/10.1093/humrep/deaa322.
12. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: A requisite to reproduction. Obstet Gynecol Clin North Am[Internet]. 2015 Mar [citado 2025 ene 6];42(1):135–151. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.003.
13. Miller PB, Soules MR. Luteal phase deficiency: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Global Library of Women's Medicine [Internet]. 2009 [citado 2025 ene 6]. Disponible en: https://www.glowm.com/section-view/heading/Luteal%20Phase%20Deficiency:%20Pathophysiology,%20Diagnosis,%20and%20Treatment/item/326.
14. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M, Dodwell D. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Jul 7 [citado 2025 ene 6];(7):CD009154. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3.
15. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein MD. Comparison of Crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/embryo transfer in women under age 40: interim analysis of a prospective randomized trial. Fertil Steril [Internet]. 2008 Jan [citado 2025 ene 6];89(2):485-487. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.006.
16. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. Hum Reprod Update [Internet]. 2000 Mar-Apr [citado 2025 ene 6];6(2):139–48. Disponible en: https://doi.org/10.1093/humupd/6.2.139.

17. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4241–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606090/
18. Fahy GM, MacFarlane DR, Angell CA, Meryman HT. Vitrification as an approach to cryopreservation. Cryobiology. 1984 Aug;21(4):407–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6467964/
19. Duijkers IJM, Klingmann I, Prinz R, Wargenau M, Hrafnsdottir S, Magnusdottir ThB, et al. Effect on endometrial histology and pharmacokinetics of different dose regimens of progesterone vaginal pessaries, in comparison with progesterone vaginal gel and placebo. Hum Reprod [Internet]. 2018 Nov [citado 2025 ene 6];33(11):2056–64. Disponible en: https://doi.org/10.1093/humrep/dey288.
20. Barros-Delgadillo JC, Castillo-Ruiz AK. Resultados de los ciclos con transferencia de embriones desvitrificados: experiencia institucional de seis años. Ginecol Obstet Mex
21. 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. Hum Reprod. 2017;32(12):2437-2444. Available from: https://doi.org/10.1093/humrep/dex316
22. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE. 2007;159:28826-48. Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14
23. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE. 2018;294:1-119. Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con
24. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE. 2002;274:40126-34. Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con
25. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD009154. doi:10.1002/14651858.CD009154.pub2. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub2

26. Duijkers IJM, Klipping C, Heger-Mahn D, Driessen S, Verhoeven C, Dieben T. Effect on endometrial histology and pharmacokinetics of different dose regimens of progesterone vaginal pessaries in comparison with progesterone vaginal gel and placebo. Hum Reprod. 2018;33(11):2097–104. doi:10.1093/humrep/dey280. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265306/
27. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. Hum Reprod Update. 2000;6(2):139–48. doi:10.1093/humupd/6.2.139. Available from: https://doi.org/10.1093/humupd/6.2.139

ANEXO 1 RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

TFG031-25_HRJB

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Impacto de la suplementación combinada de progesterona vaginal y subcutánea, en las tasas de embarazo clínico de mujeres sometidas a Criotransferencia con ciclo artificial".
Documentos con versiones:
PROTOCOLO Versión, Febrero de 2025
Investigador Principal: DANIEL ORDOÑEZ PEREZ; MONICA TERRAZO FELIPE; SHEHI ADELAJDA
Servicio: Ginecología
Centro: Hospital Universitario Ruber Juan Bravo
Estudiante:

- ADELAJDA SHEHI . Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Etica de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 10/03/2025

CEIC - FJD

Dr. Javier Bécares Martínez
Presidente CEImFJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.