

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina



**Universidad
Europea**

COMPARACIÓN DE LA TASA DE EMBARAZO SEGÚN NIVELES BAJOS Y
ALTOS DE PROGESTERONA EN MUJERES CON PROBLEMAS DE
FERTILIDAD

Tutor clínico: Daniel Ordóñez Pérez

Tutor metodológico: Rocío Queipo Matas

Servicio: Unidad de Reproducción Asistida

Alumno: Santiago Ayestarán García

Hospital: Complejo hospitalario Ruber Juan Bravo

*-A mis padres, Henar e Ignacio-José.
-A mi hermano, Ignacio-José.
-A mis abuelos, Mabel e Isaura y Carmen e Isidoro.
-A mis profesores, amigos y compañeros.
-A mis cuatro generaciones de antepasados y familiares, dedicados a la Medicina.*

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	- 3 -
2 ABSTRACT AND KEYWORDS	- 4 -
2. INTRODUCCIÓN	- 5 -
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	- 9 -
4.METODOLOGÍA.....	- 9 -
a. Diseño del estudio.....	- 9 -
b. Población de estudio.....	- 10 -
c. Estimación del tamaño muestral.....	- 10 -
d. Selección y definición de variables	- 10 -
e. Procedimiento de obtención y gestión de datos	- 11 -
f. Plan de análisis estadístico.....	- 12 -
g. Aspectos éticos y legales	- 12 -
7. RESULTADOS.....	- 13 -
8. DISCUSION.....	- 19 -
9. CONCLUSIONES.....	- 22 -

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción

La progesterona es una hormona esencial para la receptividad endometrial; sin embargo, se desconoce si concentraciones excesivas de esta antes de la criotransferencia pueden comprometer los resultados reproductivos. Este trabajo evalúa la influencia de niveles séricos elevados de progesterona (≥ 28 ng/mL) medidos 48 h antes de la transferencia de blastocistos sobre la tasa de embarazo clínico.

Objetivos

Objetivo principal: determinar si las pacientes con concentraciones de progesterona elevadas presentan una tasa de embarazo clínico de al menos un 10 % menor que las de rango normal.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo-analítico, longitudinal y retrospectivo en la Unidad de Reproducción Asistida del Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo (Madrid) entre los años 2019-2023. Se incluyeron 74 ciclos de criotransferencia de blastocistos euploides u ovodonados con determinación de la concentración de progesterona 48 ± 2 h antes de la transferencia.

Resultados

La tasa global de embarazo clínico fue del 58,1 % (43/74). No se observaron diferencias entre concentraciones de progesterona ≥ 28 ng/mL y < 28 ng/mL (58,3 % vs 58,1 %; Odds Ratio (OR) = 1,01; valor de $p = 0,99$). El análisis por quintiles situó el máximo de implantación (76,9 %) en 17,7-20,9 ng/mL, sugiriendo un rango óptimo de 18-21 ng/mL. No se registraron abortos con concentraciones de progesterona ≥ 28 ng/mL frente a un 16,7 % con niveles inferiores (valor de $p = 0,57$). No se hallaron correlaciones relevantes con la edad materna, tipo de parto ni semana de nacimiento.

Conclusiones

La hiperprogesteronemia moderada 48 h antes de la criotransferencia no se asoció a una reducción de la tasa de embarazo clínico. La implantación mostró una ventana óptima estrecha (≈ 18 -21 ng/mL). Se requieren estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos y definir con precisión los umbrales clínicamente relevantes.

Palabras clave: progesterona, criotransferencia, embarazo, ginecología, reproducción asistida.

2 ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction

Progesterone is pivotal hormone for endometrial receptivity; however, whether supraphysiological concentrations prior to frozen embryo transfer (FET) compromise reproductive outcomes remains uncertain. This study assesses the influence of elevated serum progesterone levels (≥ 28 ng/mL) measured 48 hours before blastocyst transfer on the clinical pregnancy rate.

Objectives

Primary objective: to determine whether patients with elevated progesterone concentrations have a clinical pregnancy rate at least 10 % lower than those within the normal range.

Methods

Observational, descriptive-analytical, longitudinal, retrospective study conducted at the Assisted Reproduction Unit of Ruber Juan Bravo University Hospital (Madrid) between 2019 and 2023. Seventy-four FET cycles of euploid or donor blastocysts with a progesterone determination 48 ± 2 h before transfer were included.

Results

The overall clinical pregnancy rate was 58.1 % (43/74). No difference emerged between progesterone concentrations ≥ 28 ng/mL and < 28 ng/mL (58.3 % vs 58.1 %; Odds Ratio (OR) = 1.01; $p = 0.99$). Quintile analysis revealed a bell-shaped curve with peak implantation (76.9 %) at 17.7–20.9 ng/mL, suggesting an optimal range of 18–21 ng/mL. No miscarriages occurred in cycles with progesterone concentrations ≥ 28 ng/mL versus 16.7 % in those with lower values ($p = 0.57$). Progesterone levels showed no relevant correlations with maternal age, mode of delivery, or gestational age at birth.

Conclusions

In this cohort, moderate hyperprogesteronemia 48 h before blastocyst transfer was not associated with a reduced clinical pregnancy rate. Implantation displayed a narrow optimal progesterone window (≈ 18 –21 ng/mL). Larger multicentre studies are required to confirm these findings and to refine clinically relevant thresholds.

Keywords: progesterone; frozen embryo transfer; pregnancy; gynecology; assisted reproduction.

2. INTRODUCCIÓN

La reproducción asistida ha pasado de ser un procedimiento excepcional, a integrarse en la práctica clínica; hoy es la alternativa terapéutica de referencia para las parejas con infertilidad, afección que compromete al 15–20 % de las parejas en edad reproductiva (1). De acuerdo con el European IVF-Monitoring Consortium (EIM/ESHRE), en el año 2019 se registraron 1.073.000 ciclos de fecundación in vitro (FIV) en Europa y el 57 % de ellos correspondió a transferencias embrionarias diferidas o en ciclo congelado (FET), superando por primera vez a las transferencias en fresco (2). En España, el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) evidencia un incremento anual sostenido del 10–12 % en las criotransferencias desde el año 2016, hasta alcanzar 43.216 procedimientos en el 2023 (3). La Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz mantiene una tasa de gestación clínica por FET cercana al 40 %, cifra equiparable a los mejores estándares europeos (4).

El éxito de una FET depende de la coordinación entre el desarrollo del blastocisto y la apertura de la ventana de implantación endometrial. El principal regulador de esa sincronía es la progesterona, hormona esteroidea sintetizada inicialmente por el cuerpo lúteo y, tras la implantación, por el trofoblasto (5). A través de sus isoformas receptoras nucleares PR-A y PR-B, la progesterona induce la decidualización de los fibroblastos estromales uterinos, incrementa la expresión de IGFBP-1 y prolactina, y favorece la síntesis de moléculas de adhesión como la integrina $\alpha\beta3$ y la glicodelina A, indispensables para la interacción trofoblasto-endometrio (5). De forma paralela, modula el microambiente inmunológico, promoviendo un predominio de linfocitos T reguladores y células NK uterinas de fenotipo tolerante que atenúan las citocinas proinflamatorias y previenen el rechazo embrionario (6). Por último, disminuye la contractilidad miometrial al reducir la expresión de receptores de oxitocina y canales de calcio, creando un “útero en reposo” que favorece la implantación y el mantenimiento inicial de la gestación (7). El conocimiento detallado de esta fisiología lútea resulta, por tanto, esencial para optimizar los protocolos de suplementación con progesterona y maximizar las tasas de éxito de las FET en la práctica clínica.

En los ciclos de transferencia de embriones congelados con preparación hormonal (ciclo artificial), la ausencia de cuerpo lúteo obliga a reproducir de forma exógena el perfil de progesterona. Las recomendaciones más recientes de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) mantienen la suplementación sistemática, pero reconocen que el rango sérico “óptimo” sigue sin definirse y debe ajustarse al protocolo y a la vía de administración (8).

La solidez de la evidencia se concentra, sobre todo, en las consecuencias del déficit. Una revisión editorial y un metaanálisis, publicados en 2024 apuntan a que valores inferiores a 10 ng/mL el mismo día de la transferencia se asocian a descensos del 30–40 % en la gestación clínica y el recién nacido vivo, independientemente del tipo de ciclo (9). Esa cifra coincide con la conclusión de una macro-revisión sistemática y metaanálisis que analizó 32 estudios y confirmó la relación inversa entre niveles <10 ng/mL y las tasas de éxito (10). A la vez, ensayos prospectivos han demostrado que una “suplementación de rescate” con progesterona subcutánea o intramuscular en pacientes por debajo de ese umbral normaliza los resultados hasta igualarlos a los de mujeres con concentraciones adecuadas, subrayando la utilidad de monitorizar la hormona (11).

El debate se desplaza ahora hacia el posible efecto adverso de concentraciones elevadas. Estudios retrospectivos de referencia identificaron umbrales perjudiciales, con una reducción significativa de la gestación clínica y aumento de la pérdida gestacional (12). Sin embargo, otras series describen una curva en forma de campana: el mejor pronóstico se situaría en torno a 18-21 ng/mL y disminuiría tanto por debajo como por encima, lo que apunta a una ventana terapéutica estrecha (13). En contraposición, cohortes multicéntricas recientes con varios centenares de ciclos hormonales no han observado diferencias en el recién nacido vivo ni en la gestación clínica incluso con cifras próximas al percentil 90 ($\approx$ 40 ng/mL), cuestionando la existencia de un “techo” claramente perjudicial (14).

En conjunto, la evidencia actual respalda la monitorización de progesterona para detectar deficiencias y aplicar rescate individualizado, mientras que la relevancia clínica de niveles altos sigue siendo incierta. Se necesitan ensayos aleatorizados que integren la vía de administración, la duración de la exposición y variables maternas para definir con precisión la ventana terapéutica durante la fase lútea de los ciclos FET.

La disparidad de resultados sobre el impacto de la progesterona sérica en los ciclos de transferencia de embriones congelados (FET) obedece, ante todo, a la variabilidad metodológica. Primero, la determinación hormonal carece de estandarización: los inmunoanálisis automatizados pueden desviarse hasta un 20 % respecto a la espectrometría de masas y sólo los analizadores más modernos alcanzan coeficientes de variación < 10 % (15). Interferencias como la biotina o los anticuerpos heterófilos falsean los valores, por lo que conviene confirmar cifras discordantes con técnicas de referencia (16).

Segundo, el momento de la extracción condiciona la interpretación clínica. Medir la progesterona 48 h antes de la transferencia facilita ajustar la suplencia y eleva la tasa de recién nacido vivo, mientras que hacerlo el mismo día deja escaso margen de corrección (17). En ciclos sustituidos, además, se ha descrito una oscilación circadiana de 25–30 %; dos muestras tomadas con horas de diferencia pueden reclasificar a una misma paciente (18).

Tercero, existe una variabilidad intraindividual entre ciclos sucesivos. Un estudio prospectivo de mujeres sometidas a dos FET hormonales consecutivos detectó diferencias $\geq 15\%$ en una de cada cinco, lo que cuestiona la fiabilidad de un único umbral universal (19).

La vía y el régimen de administración añaden otro elemento de complejidad. La absorción vaginal genera picos plasmáticos transitorios, mientras que las formulaciones intramuscular o subcutánea producen perfiles más estables; una revisión sistemática reciente mostró que, con la misma dosis, el percentil 90 de progesterona duplica al percentil 10 entre distintos preparados vaginales (20). Por ello, las guías clínicas aconsejan que cada centro documente su método analítico y su estrategia de muestreo al interpretar los valores.

El estudio multicéntrico ProFET, con más de 1 700 ciclos, demostró que la relación entre progesterona y resultado clínico depende del protocolo endometrial: en ciclos naturales modificados las concentraciones altas no resultan perjudiciales, mientras que en ciclos totalmente sustituidos la tasa de recién nacido vivo desciende cuando la progesterona supera el percentil 85 (21). Estos hallazgos subrayan la necesidad de estandarizar la medición y establecer umbrales específicos para poblaciones homogéneas.

La ausencia de un umbral universal para definir hiperprogesteronemia en los ciclos de transferencia de embriones congelados (FET) obliga a los centros a trabajar con límites «de conveniencia». En España, la mayoría sitúa el corte entre 20 a 35 ng/mL (22). Esta dispersión se refleja en la literatura: niveles > 20 ng/mL se han asociado a un menor porcentaje de recién nacido vivo (23); otros autores proponen 32,5 ng/mL como punto crítico (24), y algunos no encuentran un techo claro incluso por encima de 40 ng/mL (25). Además, la diversidad en las técnicas analíticas y la variabilidad circadiana de la hormona complican todavía más la comparación de resultados (26). Ante esta incertidumbre, muchas clínicas adoptan un valor intermedio que reduzca cancelaciones injustificadas sin comprometer la eficacia.

Biológicamente, la progesterona en exceso puede adelantar la ventana receptiva y desincronizar la llegada del blastocisto. Ello reduce la expresión de moléculas de adhesión, modifica la angiogénesis temprana y favorece un entorno de citocinas más inflamatorio, con el consiguiente aumento de pérdidas gestacionales (26). Modelos epigenómicos recientes confirman que concentraciones altas alteran la metilación de genes clave del endometrio, reforzando la hipótesis de una ventana terapéutica estrecha (26). Desde la práctica asistencial, el reto es equilibrar este riesgo biológico con el impacto emocional y económico que supone posponer o cancelar una transferencia.

En nuestro trabajo empleamos 28 ng/mL, medidos 48 h antes de la criotransferencia, como umbral operativo. La cifra se fundamenta en la evidencia que describe descensos a partir de 25 ng/mL y en la experiencia clínica acumulada, pero nunca ha sido validada internamente. El presente estudio, limitado a ciclos totalmente sustituidos con suplementación homogénea y transferencia única de blastocisto euploide u ovodonado, evaluó si la hiperprogesteronemia (≥ 28 ng/mL) afecta la tasa de embarazo clínico y, en consecuencia, si el punto de corte vigente debe mantenerse o ajustarse (27).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

Se plantea que las mujeres sometidas a criotransferencia de blastocistos con niveles séricos de progesterona, medidos 48 h antes de la transferencia, presentan una tasa de embarazo clínico al menos un 10 % inferior a la observada en mujeres cuyas concentraciones son normales.

Objetivos:

1. Objetivo principal

Comparar la tasa de embarazo clínico entre mujeres con concentraciones séricas de progesterona <28 ng/mL y ≥ 28 ng/mL, medidas 48 horas antes de la transferencia embrionaria en mujeres con problemas de fertilidad.

2. Objetivos secundarios

2.1 *Identificar* el punto óptimo de progesterona que maximiza la tasa de implantación.

2.2 *Comparar* las tasas de aborto espontáneo entre los grupos de progesterona alta y baja.

2.3 *Comparar* los niveles de progesterona con las variables edad materna, tipo de parto (cesárea/vaginal) y semana de nacimiento, investigando posibles asociaciones.

4. METODOLOGÍA

a. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo-analítico, longitudinal y retrospectivo, desarrollado en la Unidad de Reproducción Asistida del Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo (Madrid, España). El estudio abarca cinco años naturales, desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023, periodo durante el cual los procedimientos permanecieron constantes, hecho que reduce la variabilidad.

b. Población de estudio

Mujeres atendidas en el hospital Ruber Juan bravo, en la unidad de reproducción asistida y que acuden por problemas de fertilidad en los años 2019 a 2023 que tienen 18 y 50 años, y presentan una determinación de progesterona sérica exactamente 48 ± 2 h antes de la transferencia, y un registro íntegro de la evolución reproductiva (embarazo clínico y, en su caso, resultado obstétrico). Con el fin de evitar la influencia de alteraciones cromosómicas embrionarias, únicamente se consideraron los blastocistos derivados de ovodonación o los catalogados como euploides tras PGT-A. Quedaron excluidas las mujeres con antecedente de al menos dos abortos consecutivos sin causa identificada, las que presentaban enfermedades endocrinas o metabólicas potencialmente moduladoras de la progesterona (por ejemplo, síndrome de ovario poliquístico o disfunción tiroidea), aquellas con fallos previos de implantación tras más de una FET y las portadoras de malformaciones uterinas estructurales.

c. Estimación del tamaño muestral

Con un nivel de confianza bilateral del 95 % ($z_{(\alpha/2)} = 1,96$) y una potencia del 80 % ($z_{\beta} = 0,84$), para detectar una reducción absoluta de 10 puntos porcentuales en la tasa de embarazo clínico (40 % (4) frente a 30 %) se precisan 356 ciclos por grupo (712 en total). Este cálculo se realizó con la fórmula de comparación de dos proporciones independientes sin corrección de continuidad. Si la cohorte final resultara menor, se recalculará la potencia efectiva y se describirá como limitación del estudio. Previsiblemente no se espera alcanzar ese tamaño muestral en este estudio.

d. Selección y definición de variables

La concentración sérica de progesterona (P4) 48 h antes de la criotransferencia se consideró alta cuando fue ≥ 28 ng/mL, tomando como referencia el estudio (24), que identificó un “efecto techo” a partir de 32,5 ng/mL con reducción significativa de la tasa de nacido vivo; adoptamos un umbral ligeramente más bajo para asegurar un margen de seguridad clínica. Definimos P4 baja como < 10 ng/mL y rango normal entre 10 y 27,9 ng/mL.

Además de cuantificar la concentración sérica de progesterona (expresada en ng/mL) 48 h antes de la criotransferencia, el estudio recogió de forma retrospectiva cinco variables clínicas secundarias definidas según los criterios de la Sociedad Española de Fertilidad. En primer lugar, la consecución de embarazo clínico (variable dicotómica: sí/no), verificada mediante ecografía

transvaginal con visualización de saco gestacional y actividad cardíaca fetal. En segundo lugar, la semana de nacimiento del neonato, consignada como número entero para calcular prematuridad y adecuación al término. En tercer lugar, el tipo de parto (vaginal o cesárea). Como cuarta variable se incluyó la ocurrencia de aborto espontáneo (sí/no), definida como pérdida gestacional antes de la semana 20. Por último, se registró la edad materna en años completos cumplidos el día de la punción folicular, dada su relevancia como factor de confusión en los resultados reproductivos.

e. Procedimiento de obtención y gestión de datos

La recogida de datos fue realizada por el tutor de este Trabajo Fin de Grado, Dr. Daniel Ordóñez Pérez, mediante la extracción de las historias clínicas electrónicas de las pacientes atendidas en la Unidad de Reproducción Asistida del Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo (Madrid). El investigador principal, Santiago Ayestarán García, recibió exclusivamente una base de datos seudonimizados, sin identificadores directos.

Para garantizar la confidencialidad se generaron dos ficheros enlazados mediante un código alfanumérico:

1. Base de enlace con los datos identificativos, que quedó bajo la custodia del Dr. Ordóñez en el servidor seguro del hospital, con acceso restringido y registro de auditoría.
2. Base analítica sin información personal, a la que solo tuvo acceso el estudiante.

Todo el proceso se desarrolló conforme al Reglamento (UE) 2016/679 (RGPD), a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD) y a las políticas internas de seguridad del centro.

Durante todas las fases de depuración y análisis existió supervisión directa por parte del tutor clínico, quien validó la coherencia de los registros antes de su cesión.

f. Plan de análisis estadístico

En la fase descriptiva se resumieron las variables cuantitativas con la media $\pm$ desviación estándar cuando su distribución era aproximadamente simétrica, o con la mediana y el rango intercuartílico cuando presentaron asimetría, según la inspección gráfica de histogramas y los parámetros de forma; las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para explorar la relación entre la concentración de progesterona y los resultados reproductivos, la cohorte se dividió en quintiles y se compararon las tasas de implantación y de embarazo clínico para identificar el intervalo de máxima eficacia observado.

Las comparaciones bivariantes se efectuaron con la prueba exacta de Fisher o la chi-cuadrado cuando las variables eran categóricas, y con la prueba U de Mann-Whitney cuando se trató de variables cuantitativas que no seguían una distribución normal. Las correlaciones entre variables cuantitativas se estimaron con los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman.

Todos los contrastes serán bilaterales con un nivel de significación estadístico prefijado en $p < 0,05$, y los resultados se presentaron con sus correspondientes intervalos de confianza al 95 %.

g. Aspectos éticos y legales

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de la Fundación Jiménez Díaz con el código TFG019-25_HRJB, en el Anexo II se puede encontrar la resolución favorable correspondiente.

El tratamiento de los datos personales se realizó conforme a la legislación vigente: la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 (RGPD); el Real Decreto 1720/2007, de desarrollo de la citada ley orgánica; y la 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.

Se garantizó en todo momento la confidencialidad, seguridad y no reidentificación de las participantes. Además, se cumplieron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki,

el informe Belmont, el Convenio de Oviedo sobre derechos humanos y biomedicina, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

7. RESULTADOS

Se evaluaron 74 ciclos de criotransferencia de blastocistos llevados a cabo en un único centro entre enero de 2023 y marzo de 2025, reclutando pacientes de entre 28 y 46 años cuya edad media se situó en $38,51 \pm 4,15$ años (IC 95 %: 37,55–39,47) y mediana de 40,00 años [IQR: 36,00–42,00]. La medición de progesterona sérica realizada 48 h antes de la transferencia (PG D-3) reveló una concentración media de $22,08 \pm 15,47$ ng/mL (IC 95 %: 18,49–25,66) y mediana de 18,33 ng/mL [IQR: 14,70–25,53], con valores distribuidos en un rango amplio de 7 a 123 ng/mL. De los 74 ciclos, 43 (58,1 %; IC 95 %: 46,9–69,3) derivaron en embarazo clínico confirmado ecográficamente mediante visualización de saco gestacional con actividad cardíaca. El número de nacidos vivos alcanzó 38 de esos 74 ciclos (51,4 %; IC 95 %: 40,0–62,7). Al analizar exclusivamente las 43 gestaciones concluidas con seguimiento obstétrico, 37 (86,0 %; IC 95 %: 75,7–96,4) culminaron en parto, mientras que 6 (14,0 %) terminaron en aborto espontáneo antes de la viabilidad. De los 37 partos, 19 (51,4 %; IC 95 %: 35,2–67,5) se realizaron por cesárea y 18 (48,6 %) por vía vaginal, apuntando a una ligera predilección por la cesárea. En cuanto al sexo de los recién nacidos, se registraron 20 varones (54,1 %; IC 95 %: 38,0–70,1) y 17 mujeres (45,9 %), evidenciando una distribución equilibrada. Finalmente, de las 38 gestaciones con información completa sobre edad gestacional al nacimiento, la media fue de $38,24 \pm 1,78$ semanas (IC 95 %: 37,65–38,82), con mediana de 38,00 semanas [IQR: 37,25–39,75] y rango entre 34 y 41 semanas.

Tabla 1. Características clínicas y resultados reproductivos de los ciclos de criotransferencia

Variable	Categoría /unidad	n	Mediana [IQR] o n (%)
Edad	Años	74	40 [36–42]
Progesterona D-3	(ng/mL)	74	18,33 [14,70–25,53]
Semana de nacimiento	—	38	38 [37,25–39,75]
Embarazo clínico	Sí	43	43 (58,1 %)
	No	31	31 (41,9 %)
Nacido vivo	Sí	38	38 (51,4 %)
	No	36	36 (48,6 %)
Parto / Aborto	Parto	37	37 (86,0 %)
	Aborto	6	6 (14,0 %)
Tipo de parto	Cesárea	19	19 (51,4 %)
	Vaginal	18	18 (48,6 %)
Sexo neonatal	Varón	20	20 (54,1 %)
	Mujer	17	17 (45,9 %)

IQR: Rango Intercuartílico ng/ml: nanogramos por miligramo

Asociación entre nivel de progesterona alto y embarazo clínico

Al comparar los ciclos con progesterona sérica el día 3 inferior a 28 ng/mL (62 / 74) frente a aquellos con valores iguales o superiores a 28 ng/mL (12 / 74), la tasa de embarazo clínico fue del 58,1 % (36 / 62) y 58,3 % (7 / 12), respectivamente. La prueba exacta de Fisher no detectó diferencias significativas ($p = 0,99$). En una regresión logística binaria con la categoría de progesterona como única variable independiente se obtuvo un Odds Ratio (OR) de 1,01, con intervalo de confianza del 95 % entre 0,29 y 3,54 ($p = 0,99$).

Tabla 2. Embarazo clínico según concentración sérica de progesterona 48 h antes de la transferencia

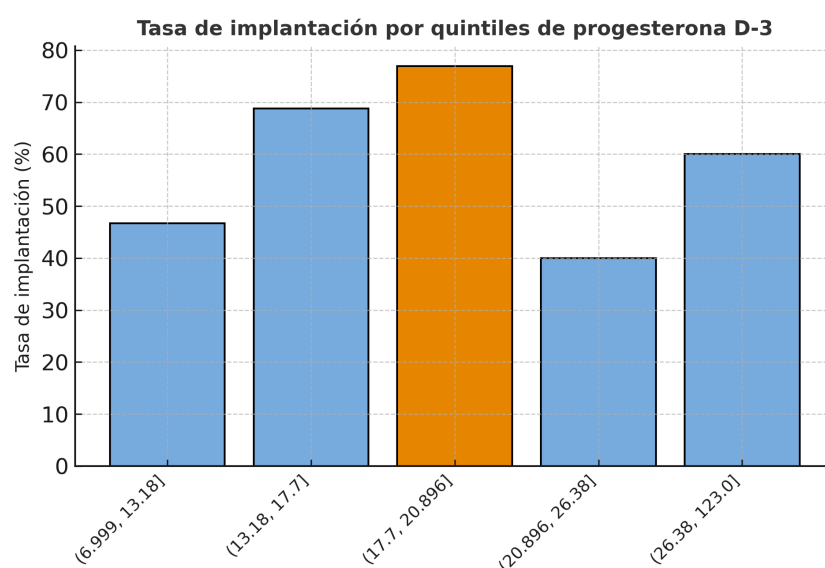
Categoría	Ciclos (n)	Embarazos clínicos (n)	(%)	OR cruda (IC 95 %)	p-valor (Fisher)
PG D-3					
< 28 ng/mL	62	36	58,1	1,01 (0,29–	0,999
≥ 28 ng/mL	12	7	58,3	3,54)	

Pg D3: Progesterona 48 horas antes de la transferencia OR: Odds Ratio

Punto óptimo de progesterona para que se produzca la implantación

Para dar respuesta al objetivo de identificar el punto óptimo de progesterona que maximiza la tasa de implantación, se agrupó la cohorte en quintiles según la concentración sérica obtenida dos días antes de la transferencia. La tasa de implantación aumentó progresivamente desde el primer quintil (7,0-13,2 ng/mL; 7/15, 46,7 %) y alcanzó su valor máximo en el tercer quintil, comprendido entre 17,7 y 20,9 ng/mL, donde se registraron 10 gestaciones en 13 ciclos (76,9 %; IC 95 % 49,7-91,8). Por encima de ese intervalo la proporción descendió hasta 40,0 % en el cuarto quintil (20,9-26,4 ng/mL) y 60,0 % en el quinto (26,4-123,0 ng/mL). Estos datos sitúan el rango de 18-21 ng/mL como el punto donde se observa la mayor probabilidad de implantación dentro de la serie analizada.

Gráfico 1. Implantación por quintiles de progesterona.



Asociación entre aborto y niveles de progesterona

Tabla 3. Aborto espontáneo tras criotransferencia según progesterona sérica previa

Pg d-3	Gestaciones (n)	Abortos (n)	Porcentaje de aborto (%) (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	p (fisher)
< 28 ng/mL	36	6	16,7 (7,9– 31,9)	3,20 (0,1663,2)	0,57
≥ 28 ng/mL	7	0	0 (0–35,4)		

Pg D3: Pg D3: Progesterona 48 horas antes de la transferencia OR: Odds Ratio IC: Intervalo confianza

De las 36 gestaciones procedentes de ciclos con progesterona D-3 < 28 ng/mL, seis finalizaron en aborto espontáneo, lo que supuso un porcentaje del 16,7 %. En el grupo con valores ≥ 28 ng/mL no se registraron abortos entre las siete gestaciones analizadas. La comparación mediante la prueba exacta de Fisher arrojó un p = 0,57, indicando que la diferencia no alcanza significación estadística. El odds ratio crudo fue 3,20.

Asociación entre niveles de progesterona y variables secundarias

Tabla 4. Correlación progesterona y semana de nacimiento

Variable	n	Correlación	p-valor
obstétrica			
Edad materna (años)	74	0.164	0.162
Semana de nacimiento	38	0.13	0.439
Correlación calculada con Spearman			

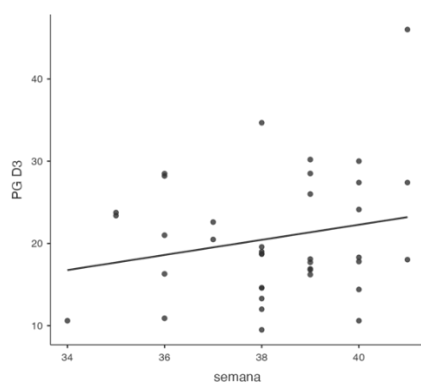


Gráfico 2. Gráfico de dispersión. Progesterona y semana de nacimiento

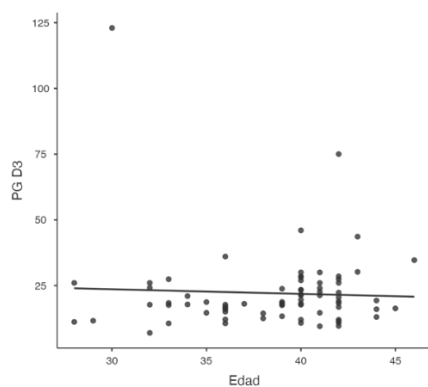


Gráfico 3. Gráfico de dispersión. Progesterona y edad

Tabla 5. progesterona previa a la transferencia y tipo de parto

Progesterona Previa		
	Mediana (IQR)	p-valor
Tipo de parto	Cesárea	18.1 (14.5–20.0)
	Vaginal	21.8 (17.0–28.0)

La revisión de los 74 ciclos disponibles confirmó que la concentración sérica de progesterona obtenida dos días antes de la transferencia no mantiene relación estadísticamente significativa con ninguna de las tres variables obstétricas examinadas. Para la edad materna se calculó el coeficiente de correlación: Spearman $\rho = 0,16$ ($p = 0,16$). El valor se sitúa muy próximo a cero y se derivan de la totalidad de los registros de edad, indicando que la dispersión de la hormona permanece prácticamente constante desde los 28 hasta los 46 años.

En el caso de la edad gestacional al nacimiento, el análisis incluyó 38 partos con semana de nacimiento consignada. El coeficiente de Spearman fue 0,13 ($p = 0,44$).

Por último, para el tipo de parto se dispuso de 37 gestaciones con información completa sobre la vía de nacimiento y la hormona. Las 19 cesáreas mostraron una mediana de 18,1 ng/mL (IQR 14,5–20,0), mientras que los 18 partos vaginales presentaron una mediana de 21,8 ng/mL (IQR 17,0–28,0). Mann-Whitney arrojó $U = 131,5$ con $p = 0,24$.

8. DISCUSION

Respuesta al problema planteado

Este estudio tuvo como objetivo analizar si la concentración sérica de progesterona dos días antes de la criotransferencia (PG D-3) influía en los resultados reproductivos. Al comparar los grupos con valores < 28 ng/mL y ≥ 28 ng/mL, no se observaron diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico. Estos hallazgos sugieren que, dentro de este rango, la progesterona no actúa como un factor pronóstico individual determinante. Confirmación de la hipótesis

La hipótesis de partida planteaba que concentraciones elevadas (≥ 28 ng/mL) reducirían la probabilidad de embarazo clínico en al menos un 10%. Sin embargo, esta hipótesis no se confirmó. El análisis más detallado por quintiles sugiere, en cambio, la existencia de un intervalo óptimo: la mayor tasa de implantación (76,9%) se observó en el grupo con valores entre 17,7 y 20,9 ng/mL, descendiendo progresivamente fuera de ese intervalo.

Comparación con la literatura existente de la hipótesis

En nuestro trabajo, la mediana de progesterona D-3 fue 18,3 ng/mL y el análisis por quintiles identificó el máximo de implantación (76,9 %) en 17,7-20,9 ng/mL, mientras que valores ≥ 28 ng/mL no alteraron la tasa de embarazo clínico (58,3 % vs 58,1 %) ni aumentaron los abortos (0 % vs 16,7 %). Estos hallazgos se alinean con los metaanálisis que muestran descensos del 30-40 % cuando la progesterona cae por debajo de 10 ng/mL (9), reproducen la curva en campana que sitúa la franja óptima alrededor de 18-21 ng/mL (13) y coinciden con la evidencia más reciente que no observa deterioro clínico hasta concentraciones cercanas al percentil 85 (21), pese a los umbrales perjudiciales propuestos por series más antiguas entre 20-25 ng/mL (12), en conjunto, nuestros datos refuerzan la necesidad de monitorizar para evitar déficit como estudios previos (11) sin justificar la cancelación de la transferencia por niveles moderadamente elevados, coherentemente con los macro-cohortes que descartan un efecto techo clínicamente relevante (14).

Fortalezas y limitaciones del estudio

Entre las principales fortalezas de este estudio destaca que la medición de la progesterona se realizó en un único laboratorio y en un momento fijo (-48 horas), lo que permitió reducir la variabilidad preanalítica y mejorar la fiabilidad de los resultados. Además, se establecieron de forma clara los desenlaces clínicos, y se llevó a cabo un seguimiento obstétrico completo, lo que aporta consistencia y solidez a los datos obtenidos.

Sin embargo, el estudio también presenta algunas limitaciones relevantes. Por un lado, el tamaño muestral fue pequeño, especialmente en el grupo con niveles de progesterona ≥ 28 ng/mL, con solo 12 ciclos incluidos. Esto se traduce en intervalos de confianza más amplios y una menor potencia estadística, lo que puede limitar la interpretación de los resultados. Por otro lado, al tratarse de un estudio retrospectivo realizado en un solo centro, existe un mayor riesgo de sesgos de selección e información, lo que puede afectar la validez externa de los hallazgos. Finalmente, no se midieron otras hormonas esteroideas que podrían tener un papel en la receptividad endometrial, lo cual representa una posible fuente de confusión no evaluada.

A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos ofrecen una base sólida para futuras investigaciones prospectivas con mayor tamaño muestral y un enfoque más integral en la evaluación hormonal.

Aporte del estudio

Este estudio aporta evidencia relevante en el contexto de los ciclos FET con preparación endometrial mediante sustitución hormonal. Tradicionalmente, la preocupación clínica se ha centrado en evitar niveles bajos de progesterona, asociados con peores tasas de implantación y resultados adversos. Sin embargo, los datos obtenidos sugieren que concentraciones excesivamente elevadas tampoco se traducen en mejores desenlaces.

En este sentido, la identificación de un rango intermedio óptimo aproximadamente entre 18 y 21 ng/mL plantea la posibilidad de avanzar hacia una suplementación personalizada, que tenga en cuenta las características individuales de cada paciente y su respuesta hormonal. Este hallazgo contribuye al conocimiento actual sobre receptividad endometrial y puede servir como base para el diseño de futuras estrategias de dosificación más ajustadas y eficaces en medicina reproductiva

Vinculación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)

Este trabajo se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3: Salud y Bienestar, al contribuir a mejorar la calidad y eficacia de los tratamientos de reproducción asistida. Promover una evaluación más precisa de la receptividad endometrial y un uso racional de la progesterona no solo favorece mejores tasas de éxito, sino que también evita intervenciones innecesarias, optimiza los recursos disponibles y, sobre todo, reduce la carga emocional y económica que suponen los fallos de implantación para las pacientes. En este sentido, avanzar hacia terapias más seguras, personalizadas y basadas en evidencia resulta fundamental para garantizar un acceso equitativo y de calidad a la salud reproductiva.

Implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones

A nivel clínico, los hallazgos refuerzan la utilidad de medir los niveles de progesterona en el día -3 (PG D-3) como parte de la evaluación previa a la transferencia embrionaria. No obstante, las decisiones sobre cancelar o posponer una transferencia no deberían basarse exclusivamente en un umbral rígido de progesterona. Es recomendable adoptar un enfoque más individualizado, que integre otros marcadores de receptividad endometrial para una valoración más completa.

En cuanto a futuras líneas de investigación, es necesario diseñar ensayos prospectivos y multicéntricos que permitan ajustar de forma controlada las dosis de progesterona, con el objetivo de confirmar el rango óptimo y analizar su impacto real en la tasa de nacidos vivos. Además, la incorporación de indicadores de sincronía endometrio-embrión, así como el análisis de perfiles metabólicos y hormonales más amplios, podría contribuir a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos implicados y optimizar las estrategias de preparación endometrial.

Conclusión

En esta cohorte, la progesterona sérica medida 48 h antes de la transferencia no discriminó por sí sola los ciclos con éxito reproductivo; sin embargo, la mayor tasa de implantación se concentró alrededor de 18-21 ng/mL. Estos hallazgos respaldan estrategias de dosificación que eviten tanto la infra- como la suprasuplementación, avanzando hacia una medicina reproductiva más individualizada.

9. CONCLUSIONES

1. Objetivo principal:

En nuestra cohorte, una concentración sérica de progesterona ≥ 28 ng/mL 48 h antes de la criotransferencia no se asoció a una menor tasa de embarazo clínico respecto a valores < 28 ng/mL (58,3 % vs 58,1 %; OR $\approx 1,0$; $p = 0,99$).

2. Objetivos secundarios:

2.1 Punto óptimo de progesterona para la implantación:

El análisis por quintiles definió una “ventana óptima” estrecha (≈ 18 – 21 ng/mL), con una tasa máxima de implantación del 76,9 %. Fuera de ese intervalo, la probabilidad de éxito mostró una tendencia en curva de campana, descendiendo tanto por déficit (< 15 ng/mL) como por exceso (> 25 ng/mL).

2.2 Aborto espontáneo

No se observaron abortos en el grupo con progesterona ≥ 28 ng/mL (0/7) frente a un 16,7 % (6/36) en < 28 ng/mL; sin embargo, la diferencia careció de significación estadística ($p = 0,57$) debido al tamaño muestral limitado. Aun así, los datos no sugieren un incremento del riesgo de aborto con niveles altos.

2.3 Relación con variables obstétricas

No se identificaron correlaciones clínicamente relevantes entre la progesterona pre-transferencia y la edad materna ($p = 0,16$; $p = 0,16$) ni con la semana de nacimiento ($p = 0,13$; $p = 0,44$). Asimismo, los niveles no difirieron de forma significativa según el tipo de parto (cesárea/vaginal; $p = 0,24$). Por tanto, la progesterona tardía no parece predecir complicaciones obstétricas ni anticipar la vía del parto en este contexto.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928197/>
2. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for ESHRE. ART in Europe, 2019: results generated from European registries. *Hum Reprod*. 2023;38(12):2321-2338. DOI:10.1093/humrep/dead197. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37847771/>
3. Sociedad Española de Fertilidad. *Registro Nacional de Actividad 2023 – Informe estadístico*. Madrid: SEF; 2024. Disponible en: <https://www.registrosef.com/public/docs/SEF2023.pdf>
4. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Resultados de la Unidad de Reproducción Asistida 2024 [Internet]. Madrid: HUFJD; c2025 [consultado 6 jul 2025]. Disponible en: <https://www.fjd.es/reproduccion/resultados>
5. Mackens S, van de Vijver A, De Munter P, et al. Preparation of the endometrium for frozen–thawed embryo transfer: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:688237. DOI:10.3389/fendo.2021.688237. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.688237/full>
6. Rao VA, Kurian NK, Rao KA. Cytokines, NK cells and regulatory T cell functions in normal pregnancy and reproductive failures. *Am J Reprod Immunol*. 2023;89(2):e13667. DOI:10.1111/aji.13667. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36480305/>
7. Cable JK, Grider MH. Physiology, Progesterone. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 6 jul 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558960/>
8. European Society of Human Reproduction and Embryology. *Ovarian stimulation for IVF/ICSI – Update 2025*. Brussels: ESHRE; 2025. Disponible en: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COS/2025/ESHRE-OS-guideline-update_for-stakeholder-review.pdf
9. Eubanks AA, de Ziegler D, Devine K. Serum progesterone concentration in frozen embryo transfer preparation: how (and if) we should measure it. *F&S Rep*. 2024;5(3):248-249. doi:10.1016/j.xfre.2024.08.004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39381660/>

10. [?] Pirtea P, Melo P, et al. Low luteal serum progesterone levels are associated with lower ongoing pregnancy and live birth rates in ART: systematic review and meta-analyses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:892753. doi:10.3389/fendo.2022.892753.
11. [?] Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertil Steril*. 2022;117(1):96-103. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.040. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548167/>
12. [?] Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo J. Serum progesterone levels > 20 ng/mL on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(9):1395-1399. doi:10.1007/s10815-015-0546-7.
13. [?] Hosseini S, Salehpour S, Hajizadeh N, et al. Effect of different levels of serum progesterone on day of frozen ET on clinical outcome. *Middle East Fertil Soc J*. 2023;28:25. doi:10.1186/s43043-023-00151-9.
14. [?] Tohma YA, Demir B, Dundar B, et al. High serum progesterone levels on the day of embryo transfer in patients undergoing artificial frozen-thawed blastocyst transfer: is there a ceiling effect? *Turk J Obstet Gynecol*. 2024;21(3):153-157. doi:10.4274/tjod.galenos.2024.38364. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39228193/>
15. [?] Zilberman A, et al. Precision of progesterone measurements with automated immunoassay analyzers versus LC-MS/MS and clinical impact in IVF. *Fertil Steril*. 2014;102:1047-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661729/>
16. [?] Ghazal K, et al. Hormone immunoassay interference: a 2021 update. *Ann Lab Med*. 2022;42:3-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374345/>
17. [?] Alur-Gupta S, et al. Measuring serum estradiol and progesterone one day prior to frozen embryo transfer improves live birth rates. *Fertil Res Pract*. 2020;6:6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313664/>
18. [?] Loreti S, et al. Circadian serum progesterone variations on the day of frozen embryo transfer in artificially prepared cycles. *Reprod Biomed Online*. 2024;48:103601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37992522/>
19. [?] Bourdon M, et al. Intra-individual variability of serum progesterone levels on the day of frozen blastocyst transfer in HRT cycles. *Hum Reprod*. 2024;39:742-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38332539/>

20. ☐ Alsbjerg B, Humaidan P. What to expect from a “standard vaginal progesterone regimen” in HRT-FET: PRISMA review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2025;50:104736. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40132465/>
21. ☐ Melo P, et al. Effect of frozen embryo transfer regimen on the association between serum progesterone and live birth: multicentre prospective cohort study (ProFET). *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac054. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36518987/>
22. ☐ Cerrillo M, Cecchino GN, Cruz M, Ardoy M, García-Velasco JA. Impact of administration route on serum progesterone levels in women undergoing artificial endometrial preparation. *Med Reprod Embriol Clin*. 2022;9(3):100124. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medre.2022.100124>
23. ☐ Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo JA. Serum progesterone levels greater than 20 ng/mL on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(9):1395-1399.
24. ☐ Alyasin A, Agha-Hosseini M, Kabirinasab M, et al. Serum progesterone levels > 32.5 ng/mL on the day of embryo transfer are associated with lower live birth rate after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19:24. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00703-6>
25. ☐ Tohma YA, Demir B, Dundar B, et al. High serum progesterone levels on the day of embryo transfer in patients undergoing artificial frozen-thawed blastocyst transfer: is there a ceiling effect? *Turk J Obstet Gynecol*. 2024;21(3):153-157. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2024.38364>
26. ☐ Xiong Y, Hu L, Zhang T, et al. Effects of high progesterone in IVF cycles on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(1):33-43.
27. ☐ Enciso M, Aizpurua J, Rodríguez-Estrada B, et al. Precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes. *Sci Rep*. 2021;11:13420. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92955-w>

11. ANEXOS

ANEXO I: TABLA VARIABLES

Variable	Tipo	Definición / Descripción	Categorías / Unidad
Progesterona D-3	Cuantitativa continua	Concentración sérica de progesterona medida 48 ± 2 h antes de la transferencia de blastocisto.	ng/mL
Progesterona alta	Cualitativa dicotómica	Clasificación de hiperprogesteronemia moderada 48 h antes de la transferencia.	≥ 28 ng/mL / < 28 ng/mL
Embarazo clínico	Cualitativa dicotómica	Presencia de saco gestacional con actividad cardíaca en ecografía transvaginal tras la transferencia.	Sí / No
Aborto espontáneo	Cualitativa dicotómica	Pérdida gestacional antes de la semana 20 tras confirmación de embarazo clínico.	Sí / No
Edad materna	Cuantitativa continua	Edad de la paciente en años completos cumplidos el día de la punción o transferencia.	Años
Semana de nacimiento	Cuantitativa discreta	Número de semanas de gestación al nacimiento, para evaluar prematuridad.	Semanas
Tipo de parto	Cualitativa politómica	Vía de nacimiento del neonato; cesárea y parto vaginal.	Vaginal / Cesárea

ANEXO II: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA



TFG019-25_HRJB

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Influencia de niveles elevados de progesterona antes de la criotransferencia".

Documentos con versiones:

PROTOCOLO Versión, Febrero de 2025

Investigador Principal: DANIEL ORDOÑEZ PEREZ

Servicio: Ginecología

Centro: Hospital Universitario Ruber Juan Bravo

Estudiante:

- SANTIAGO AYESTARAN GARCIA. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Ética 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 24/02/2025



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.

