Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2019 noviembre;87(11):740-746.

Elevación de las concentraciones de progesterona el día de la captura de ovocitos y su influencia en el ciclo de fecundación *in vitro*

Elevated progesterone level at oocyte retrieval and IVF outcome.

María Ángeles Roque-Fernández,[1] Esteban González-Mirasol,[2] Cristina Álvarez-Lleó,[3] María Sánchez-Toledo,[4] Carmen García-Garrido,[5] Antonio Amezcua-Recover[6]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar si las concentraciones elevadas de progesterona el día de la captura de ovocitos influyen en el resultado del ciclo de fertilización *in vitro*.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohortes, prospectivo, de ciclos de FIV-ICSI, con protocolo agonista largo o antagonista y con transferencia de embriones en fresco en día 2-3. Se consideraron concentraciones elevadas de progesterona a las superiores al percentil 90. Variables analizadas: tasas de embarazo bioquímico (β-hCG positiva), clínico (embrión intrauterino vivo en semanas 6-7) y de abortos del primer trimestre.

RESULTADOS: Se estudiaron 400 ciclos de FIV-ICSI, con protocolo agonista largo (n = 41) o antagonista (n = 359) y con transferencia de embriones en fresco en día 2-3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo cuando la progesterona excedió de 14 ng/mL (percentil 90), con porcentajes parecidos de embarazo bioquímico en ambos grupos (41 *vs* 40.2%). Si bien el porcentaje de embarazo clínico fue ligeramente menor en el grupo con elevación de la progesterona (30.8 *vs* 33.5%), también se observó mayor porcentaje de abortos (25.7 *vs* 43.8%) aunque estos resultados tampoco fueron significativos.

CONCLUSIONES: La elevación de la progesterona el día de la captura de ovocitos no empeora el resultado del ciclo de fertilización *in vitro* en cuanto a tasas de embarazo, aunque se observa una tendencia a la disminución en la tasa de embarazo clínico y mayor cantidad de abortos en el grupo con elevación de la progesterona.

PALABRAS CLAVE: Progesterona; recuperación de ovocitos; desenlace del embarazo; tasa de embarazo.

Abstract

OBJECTIVE: To investigate the relationship between serum progesterone level on the day of oocyte retrieval and pregnancy outcomes in patients undergoing IVF.

MATERIALS AND METHODS: Prospective cohort study of IVF-ICSI cycles, with long or antagonistic agonist protocol and with fresh embryo transfer on day 2-3. We proposed a serum progesterone level on p90 on day of oocyte retrieval. The main outcome analysed are biochemichal and clinical pregnancy and first trimester miscarriage.

RESULTS: 400 cycles of IVF-ICSI were studied, with long agonist protocol (n = 41) or antagonist (n = 359) and with fresh embryo transfer on day 2-3. Pregnancy rate was similar in both groups (41 *vs* 40.2%) and clinical pregnancy rate was lower (30.8 *vs* 33.5%), but it wasn't statically significance. There was more miscarriage in elevation progesterone group (25.7 *vs* 43.8%), but it wasn´t statiscally significance.

CONCLUSION: Progesterone elevation on oocyte retrieval are not associated with the IVF outcome, but there is a trend to lower clinical pregnancy and more miscarriages.

KEYWORDS: Progesterone; Oocyte retrieval; Pregnancy outcome; Pregnancy rate.

[1] Unidad de Reproducción, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España.
[2] Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla La Mancha, España.
[3] Embrióloga, Hospital Clínico Universitario de Valencia.
[5] Coordinadora de la Unidad de Reproducción, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
[6] Jefe de Servicio, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla La Mancha, España.

Recibido: abril 2019
Aceptado: agosto 2019

Correspondencia
María Ángeles Roque Fernández
maroque2000@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Roque-Fernández MA, González-Mirasol E, Álvarez-Lleó C, Sánchez-Toledo M, García-Garrido C, Amezcua-Recover A. Ginecol Obstet Mex. Elevación de las concentraciones de progesterona el día de la captura de ovocitos y su influencia en el ciclo de fecundación *in vitro*. Ginecol Obstet Mex. 2019 noviembre; 87(11):740-746.
https://doi.org/10.24245/gom.v87i11.3089

ANTECEDENTES

La elevación de las concentraciones plasmáticas de progesterona en las últimas etapas de la estimulación ovárica es un fenómeno que se observa desde hace varias décadas, aunque no hay una definición clara, ni un punto de corte acordado.[1] La frecuencia de esta elevación varía entre los distintos estudios, llegando a alcanzar incluso 24-38%.[2,3,4] Sin embargo, en ensayos recientes cifran esta incidencia entre 6.8 y 8.2%.[5,6] El origen de esta elevación sigue sin estar claro. Las primeras hipótesis apuntaban a la elevación prematura de la LH o "luteinización prematura", pero con la supresión hipotalámica al introducir los análogos de la GnRH (agonistas y antagonistas) debía suprimirse este fenómeno. Sin embargo, diversos estudios[2,7-10] demuestran que en las fases finales de la estimulación ovárica se incrementan las concentraciones de progesterona, incluso con la LH suprimida.[11]

Más allá de la causa de esta elevación de progesterona, hay estudios[3,4,9,12-18] que encuentran un empeoramiento en los desenlaces del ciclo de fertilización *in vitro*: disminución en las tasas de implantación, de embarazo en curso, de recién nacido vivo, o aumento en el porcentaje de abortos. Otros autores,[2,7,8,19-23] sin embargo, no encuentran estas asociaciones, por lo que la interferencia de la elevación de las concentraciones de progesterona en el ciclo de fertilización *in vitro* sigue siendo motivo de debate.

La mayoría de quienes analizan la relación entre las concentraciones de progesterona y el ciclo de FIV, lo hacen en el día de la inducción de la ovulación. El valor umbral de progesterona varía entre los diferentes estudios de 0.8 a 2 ng/mL,[2,3,12] aunque los estudios más recientes cifran esta concentración en 1.5 ng/mL.[6,13,18] Hasta la fecha solo dos estudios[16,21] han investigado la repercusión de la elevación de la progesterona en un momento más cercano a la transferencia embrionaria, en el día de la captura ovocitaria o punción folicular. Niu, en 2008,[21] investigó la relación entre las concentraciones de progesterona y la cantidad de embriones viables y el desenlace del ciclo: encontró mayor cantidad de ovocitos y de embriones viables con concentraciones de progesterona superiores a 11.7 ng/mL, aunque las tasas de implantación, de embarazo clínico y de embarazo en curso no difieren. Por el contrario Nayak, en 2014,[16] encontró peores tasas de embarazo cuando las concentraciones de progesterona excedieron 12 ng/mL en ciclos con antagonistas de GnRH.

Puesto que solo se encontraron dos estudios que analizan la elevación de la progesterona en el momento de la captura ovocitaria, y los resultados son dispares, el objetivo de este estudio fue: evaluar si las concentraciones elevadas de progesterona el día de la captura de ovocitos influyen en el desenlace del ciclo de fertilización *in vitro*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohortes, prospectivo, efectuado en la Unidad de Reproducción del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, entre septiembre de 2014 y marzo de 2017, de ciclos de FIV-ICSI, con protocolo agonista largo o antagonista y con transferencia de embriones en fresco en día 2-3. Criterios de inclusión: mujeres entre 18 y 40 años que recibieron fertilización *in vitro* con transferencia de embriones en fresco en día 2-3. No se incluyen ciclos con biopsia testicular, ni pacientes en tratamiento con estrógenos, corifolitropina o inducción de la ovulación con agonistas de la GnRH. Criterios de exclusión: pacientes en quienes no se consiguieron las concentraciones de progesterona o que no finalizaron el seguimiento a las semanas 6-7 de embarazo.

Los ciclos de fertilización *in vitro* se han efectuado en protocolo largo con agonistas de la GnRH

(acetato de leuprorelina, Procrin®), administrados a partir de la mitad de la fase lútea previa, y en protocolo de antagonistas de GnRH (Cetrorelix, Cetrotide®) introducidos al sexto día de estimulación. El 89.8% (n = 359) de los ciclos se hizo en protocolo con antagonistas de GnRH; el resto de los ciclos con protocolo agonista largo (n = 41). La estimulación ovárica se llevó a cabo mediante la administración de una dosis individualizada de gonadotropinas, con base en las características de las pacientes y la causa de la esterilidad. Los fármacos indicados: folitropina α (Gonal-f®), folitropina β (Puregón®), urofolitropina (Fostipur®), menotropina altamente purificada (Menopur®) y folitropina α más lutropina α (Pergoveris®), administrados solos o en combinación. El control del ciclo se realizó con el recuento y medición de los folículos mediante ecografía transvaginal y la medición del estradiol sérico, ajustando las dosis en función de la respuesta. Cuando al menos 3 folículos alcanzan un diámetro medio de 18 mm, se administran 250 µg de hCG-r (Ovitrelle©), realizando la punción folicular a las 34-36 horas. La fecundación se llevó a cabo mediante fertilización *in vitro* convencional o ICSI. Los embriones se clasifican conforme a los criterios de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR)[24] en tipo A, B, C y D; se consideran de buena calidad los tipos A y B. En todos los casos se efectuó soporte de la fase lútea con la administración vaginal de 600 mg al día de progesterona natural micronizada (Utrogestan®, Progeffik®) o la inyección diaria subcutánea de progesterona (Prolutex®), la transferencia embrionaria se efectuó en día 2-3.

El diagnóstico de embarazo se establece mediante la determinación sérica de β-HCG a los 15 días de la punción folicular. Se considera positivo un valor superior a 20 mUI/mL. El embarazo bioquímico se definió como el valor positivo de β-HCG, y el clínico con la coexistencia de al menos un embrión vivo intrauterino en las semanas 6-7 de gestación. La medición de las concentraciones de progesterona se efectúa mediante extracción de sangre venosa periférica el día de la punción folicular; se evalúa con los analizadores automáticos Elecsys 170 (Roche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallès, España) mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), con sensibilidad de 0.030 ng/mL, y coeficiente de variación interdía menor de 2.9%.

Para valorar la repercusión de las concentraciones de progesterona en el ciclo de fertilización *in vitro* se emplea el valor de la progesterona como una variable continua, con distribución no ajustada a la distribución normal, dicotomizada como progesterona normal o alta. Se consideran elevadas las concentraciones superiores al percentil 90. Para determinar la distribución de las concentraciones de progesterona se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov; y técnicas no paramétricas para estudiar la relación entre las variables ordinales y numéricas, como la

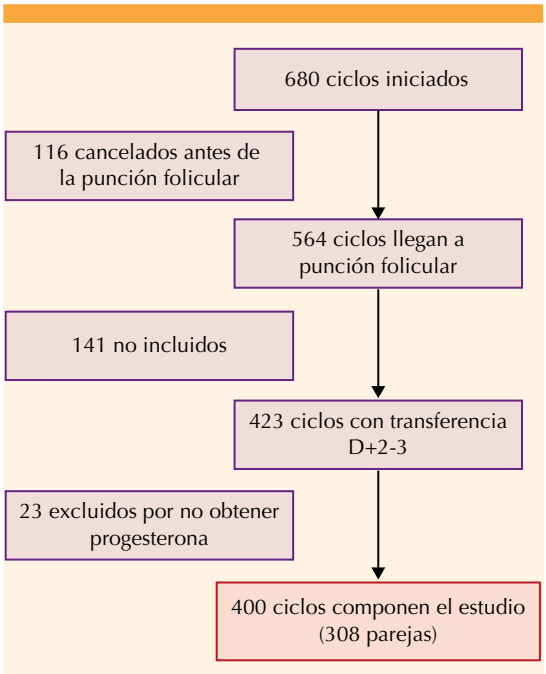


Figura 1. Selección de la población de estudio.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i11.3089

prueba de U Mann-Whitney para dos muestras independientes; y para los casos de más de dos muestras independientes se emplea la prueba de Kruskal-Wallis. Para la comparación entre variables ordinales o continuas se recurre a la tau-b de Kendall y Rho de Spearman. Para la comparación entre variables categóricas se utiliza la prueba de χ^2, con la corrección de Fisher. Los cálculos estadísticos se efectúan con el programa SPSS, V23, y se considera significación estadística a los valores de p menores de 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 400 ciclos, correspondientes a 308 parejas. La edad media de las pacientes fue de 34.7 años, con media de IMC de 24.19 kg/m^2. El 96.3% de las pacientes padecía esterilidad primaria, y las causas más frecuentes fueron: factor masculino (40.5%), factor tubárico (25.8%) y reserva ovárica disminuida (19%). En 15.8% de los casos la esterilidad fue de origen desconocido. (**Cuadro 1**) El análisis de los valores de progesterona reveló que no sigue un patrón de distribución normal, con media de 7.51 ng/mL (± 4.87), mediana de 6.40 ng/mL y percentil 90 de 14 ng/mL. **Cuadro 2**

En el análisis de las variables de las características de las pacientes y de los ciclos, en función de las concentraciones de progesterona, se encontró que su distribución fue la misma entre las mujeres con factor tubárico, abortos de repetición o esterilidad de origen desconocido. Las mujeres con reserva ovárica disminuida y endometriosis tuvieron menores concentraciones de progesterona y, por el contrario, las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tuvieron concentraciones mayores. Cuando la estimulación se realizó con FSHr y FSHu las concentraciones de progesterona fueron significativamente mayores, que cuando se utilizó HMG, aunque hay que tener en cuenta que casi siempre estos fármacos se indican combinados.

Cuadro 1. Características de las pacientes y de los ciclos

Variables	Media ± DE/porcentaje
Edad (años)	34.75 ± 3.53
IMC (kg/m^2)	24.19 ± 4.73
Nuliparidad	96.3
Factor masculino	40.5
Factor tubárico	25.8
Reserva ovárica disminuida	19
Esterilidad de origen desconocido	15.8
FSH basal (mUI/mL)	7.14 ± 2.07
Estradiol basal (pg/mL)	46.99 ± 24.69
Recuento de folículos antrales	11 ± 5.65
Protocolo antagonista	89.8
Protocolo agonista	10.2
Tiempo de estimulación (días)	10.06 ± 1.66
Dosis total de gonadotropinas (UI)	1762.99 ± 695.3
Folículos puncionados	11.33 ± 5.63
Ovocitos	7.58 ± 4.6
Ovocitos MII	6.10 ± 3.74
Embriones totales	4.32 ± 2.74
Embriones clase A+B	0.54 ± 0.84
Tasa de fecundación (%)	70.1

Cuadro 2. Distribución de los valores de progesterona

Variables	ng/mL
Media	7.511
Mediana	6.400
Moda	4.5
Desviación estándar	4.8732
Rango	
Mínimo	0.9
Máximo	29.8
p90	14

Se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de progesterona y el recuento de folículos antrales, las concentraciones de estradiol el día de la inducción de la ovulación, la cantidad de folículos puncionados, de embriones totales y de calidad óptima, y de ovocitos obtenidos en metafase II. Por el contrario, se observó asociación inversamente proporcional entre las concentraciones de progesterona, las basales de FSH, la edad de las pacientes y el IMC; todos estos datos fueron significativos.

Tomando como punto de corte el percentil 90 de progesterona, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de embarazo bioquímico (40.2% frente al 41%), aunque la tasa de embarazo clínico fue ligeramente menor en el grupo con elevación de la progesterona (33.5 *vs* 30.8%) y se encontró un porcentaje considerablemente mayor de abortos en este grupo (25.7 *vs* 43.8%), aunque estos datos no alcanzan el grado de significación. (**Cuadro 3)** De la misma manera, cuando los embarazos se analizan por subgrupos, en función del protocolo aplicado (agonista-antagonista), tampoco se encontraron diferencias significativas en alguno de los grupos.

DISCUSIÓN

Se analizaron las concentraciones de progesterona en un momento del ciclo que ha sido poco estudiado: el momento de la captura ovocitaria. Los desenlaces de nuestro estudio ponen de manifiesto que las concentraciones de progesterona no se asocian con la tasa de embarazo luego de un ciclo de FIV con transferencia de embriones en fresco en día 2-3, aunque hubo un incremento no significativo de abortos.

Los dos estudios que analizan las repercusiones de las concentraciones de progesterona en este momento[16,21] obtienen diferentes resultados para un valor umbral de progesterona similar, de 11.7 y 12 ng/mL, respectivamente. Aunque el valor absoluto de la progesterona es parecido en los dos estudios, Niu[21] eligió este punto de corte para predecir tener 4 o más embriones viables. Este nivel es inferior a la media de su población; es decir, elevación de la progesterona. Las diferencias en las características de la población y en las concentraciones de progesterona pueden ser importantes y justificar los distintos resultados.

Al contrario de Nayak[16] no se encontraron diferencias en las tasas de embarazo en función de las concentraciones de progesterona el día de la captura de ovocitos, ni tampoco en el grupo de protocolo antagonista, aunque sí se observó una discreta reducción de embarazos clínicos. De igual forma, se encontró un porcentaje significativamente mayor de abortos cuando las concentraciones de progesterona estuvieron elevadas, aunque sin significación estadística. Esto contrasta con lo publicado por otros autores[4,10,13,15] que analizan las concentraciones de progesterona el día de la captura de ovocitos y que sí encuentran empeoramiento en el desenlace del ciclo. En los artículos publicados recientemente[17,23,25] tampoco se encuentran estos efectos deletéreos. La heterogeneidad

Cuadro 3. Embarazos y abortos en función del p90 de progesterona

Progesterona (ng/mL)	n	Embarazo bioquímico		Embarazo clínico		Abortos	
		n	%	n	%	n	%
P< 14	361	145	40.2	121	33.5	39	27.9
P> 14	39	16	41	12	30.8	7	43.8
p		0.91		0.72		0.24	

https://doi.org/10.24245/gom.v87i11.3089

entre los distintos estudios, tanto en la selección de las pacientes como en los protocolos y los fármacos indicados, así como en las concentraciones de progesterona indicadas como umbral, puede ser lo que explique los distintos resultados. Otra posibilidad que explicaría que no hayamos demostrado disminución de los embarazos clínicos, en comparación con otros autores, es el momento elegido para definir embarazo clínico o evolutivo, que se analizó en la semana 6-7. Otros autores, como Andersen[9] o Barros-Delgadillo[4] lo hacen en la semana 11 y 12 respectivamente, o incluso en la 20, como Bosch.[13]

En el análisis de las concentraciones de progesterona, en función de la causa de esterilidad, se encontraron menores valores en pacientes con reserva ovárica disminuida y endometriosis, y mayores en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. Nuestros resultados ponen de manifiesto que las concentraciones de progesterona el día de la captura de ovocitos guardan relación con la reserva ovárica y la respuesta esperada a la estimulación. Puesto que existen factores asociados con la elevación de la progesterona, las diferencias poblacionales en cuanto a causas de esterilidad de los distintos estudios podría ser otra de las razones que justificasen los distintos resultados finales. De igual forma, la asociación entre las concentraciones de progesterona con la edad y las concentraciones basales de FSH, remarca la relación entre estos y la reserva ovárica.[12,16,23]

En nuestro estudio encontramos una correlación positiva entre las concentraciones de progesterona y el recuento basal de folículos antrales, las concentraciones de estradiol el día de la inducción de la ovulación, la cantidad de folículos puncionados y de ovocitos obtenidos, de ovocitos metafase II, y de embriones totales y de calidad óptima. Esto pone de manifiesto que las concentraciones de progesterona al final de la estimulación del ciclo de fertilización *in vitro* están íntimamente relacionadas con la reserva ovárica y la respuesta a la estimulación. Con base en nuestros resultados, podemos concluir que la elevación de progesterona el día de la punción folicular no interfiere en el número o calidad de los ovocitos, ni de los embriones generados. De interferir en el resultado del ciclo, debería hacerlo a otro nivel. Estos hallazgos también son corroborados por otros autores[11,13,16,21] y varios metanálisis.[26-28]

CONCLUSIONES

La elevación de las concentraciones de progesterona (más de 14 ng/mL) el día de la captura de ovocitos no empeora el desenlace del ciclo de fertilización *in vitro* en cuanto a tasas de embarazo, aunque se observa una tendencia a la disminución en la tasa de embarazo clínico y mayor cantidad de abortos en el grupo con elevación de las concentraciones de progesterona. De tener un efecto perjudicial en el resultado del ciclo, éste no debe ser por afectación de los ovocitos, ni de los embriones generados. Puesto que hay estudios que sí encuentran un empeoramiento del ciclo será interesante continuar investigando en esta línea, y que cada centro elabore su propio punto de corte, con base en las características de su población.

REFERENCIAS

1. Lawrenz B, et al. Premature progesterone rise in ART-cycles. Reprod Biol. 2018 Mar; 18 (1): 1-4. doi: 10.1016/j.repbio.2018.01.001
2. Edelstein MC, et al. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. Fertil Steril. 1990 Nov; 54 (5): 853-7.
3. Bosch E, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with *in vitro* fertilization outcome. Fertil Steril. 2003 Dec; 80 (6): 1444-9.
4. Barros-Delgadillo JC, et al. Repercusión de la elevación prematura de progesterona el día de la aplicación de hCG

según la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIV-ICSI. Ginecol Obstet Mex. 2016 Jun; 84 (6): 331-4.

5. Venetis CA, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. Hum Reprod Oxf Engl. 2015 Mar; 30 (3): 684-91. doi:10.1093/humrep/deu362
6. Venetis CA, et al. Basal serum progesterone and history of elevated progesterone on the day of hCG administration are significant predictors of late follicular progesterone elevation in GnRH antagonist IVF cycles. Hum Reprod Oxf Engl. 2016 Aug; 31 (8): 1859-65. doi:10.1093/humrep/dew141
7. Ubaldi F, et al. Premature luteinization in *in vitro* fertilization cycles using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. Fertil Steril. 1996 Aug; 66 (2): 275-80.
8. Martínez F, et al. Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles. Reprod Biomed Online. 2004 Feb; 8 (2): 183-90.
9. Andersen AN, et al. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod Oxf Engl. 2006 Dec; 21 (12): 3217-27. doi:10.1093/humrep/del284.
10. Xu B, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of *in vitro* fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. Fertil Steril. 2012 Jun; 97 (6): 1321-27. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.014
11. Abuzeid MI, Sasy MA. Elevated progesterone levels in the late follicular phase do not predict success of *in vitro* fertilization-embryo transfer. Fertil Steril. 1996 May; 65 (5): 981-5.
12. Ochsenkühn R, et al. Subtle progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration is associated with lower live birth rates in women undergoing assisted reproductive technology: a retrospective study with 2,555 fresh embryo transfers. Fertil Steril. 2012 Aug; 98 (2): 347-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.041
13. Bosch E, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for *in vitro* fertilization: analysis of over 4000 cycles. Hum Reprod Oxf Engl. 2010 Aug; 25 (8): 2092-100. doi: 10.1093/humrep/deq125
14. Silverberg KM, et al. Serum progesterone levels predict success of *in vitro* fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Oct; 73 (4): 797-803.
15. Bu Z, et al. Serum progesterone elevation adversely affects cumulative live birth rate in different ovarian responders during *in vitro* fertilization and embryo transfer: a large retrospective study. PloS One. 2014; 9 (6): e100011. doi: 10.1371/journal.pone.0100011
16. Nayak S, et al. Progesterone level at oocyte retrieval predicts *in vitro* fertilization success in a short-antagonist protocol: a prospective cohort study. Fertil Steril. 2014 Mar; 101 (3): 676-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.022
17. Huang Y, et al. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration adversely affects the outcome of IVF with transferred embryos at different developmental stages. Reprod Biol Endocrinol RBE. 2015; 13: 82. doi:10.1186/s12958-015-0075-3
18. Julien L, et al. Premature progesterone rise on day of hCG negatively correlated with live birth rate in IVF cycles: an analysis of 1,022 cycles. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018 May 18. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.05.005
19. Bustillo M, et al. Serum progesterone at the time of human chorionic gonadotrophin does not predict pregnancy in in-vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod Oxf Engl. 1995 Nov; 10 (11): 2862-7.
20. Urman B, et al. Elevated serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration does not adversely affect implantation rates after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. Fertil Steril. 1999 Dec; 72 (6): 97599.
21. Niu Z, et al. Progesterone levels on oocyte retrieval day can predict the quantity of viable embryos but not pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2008 Aug; 24 (8): 452-8. doi:10.1080/09513590802196247
22. Andersen YC, et al. Preovulatory progesterone concentration associates significantly to follicle number and LH concentration but not to pregnancy rate. Reprod Biomed Online. 2011 Aug; 23 (2): 187-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.04.003
23. Martinez F, et al. Should progesterone on the human chorionic gonadotropin day still be measured? Fertil Steril. 2016 Jan; 105 (1): 86-92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.008
24. Criterios ASEBIR de Valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos [Internet]. Asebir. 2015 http://asebir.com/cuadernos-asebir/criterios-asebir-de-valoracion-morfologica-de-oocitos-embriones-tempranos-y-blastocistos-humanos/
25. Requena A, et al. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. Reprod Biol Endocrinol RBE. 2014; 12: 69. doi: 10.1186/1477-7827-12-69
26. Venetis CA, et al. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in *in vitro* fertilization? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2007 Aug; 13 (4): 343-55. doi: 10.1093/humupd/dmm007
27. Venetis CA, et al. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. Hum Reprod Update. 2013 Oct; 19 (5): 433-57. doi: 10.1093/humupd/dmt014
28. Kolibianakis EM, et al. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. Curr Pharm Biotechnol. 2012 Mar; 13 (3): 464-70.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i11.3089