

Valor predictivo de la concentración plasmática de progesterona el día de la administración de la hCG en los resultados de ciclos de FIV/ICSI

Predictive value of plasma progesterone on hCG Administration day in the outcome of IVF-ET cycles

Eleno I, Matallín P, Gavilá N, Alfayate R*, Mauri M*, Cremades N, Martínez Escoriza JC.

Unidad de Reproducción, Servicio Obstetricia y Ginecología.* Laboratorio de Hormonas, servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre la concentración plasmática de progesterona (P) y el cociente progesterona/estradiol (P/E2) en el día de la administración de la hCG y el éxito de los ciclos de FIV/ICSI con antagonistas de la GnRH. Diseño: Estudio prospectivo. Ámbito de estudio: Unidad de Reproducción del Hospital General Universitario de Alicante. Pacientes: Se estudiaron 106 pacientes con respuesta hormonal normal sometidas a un ciclo de FIV/ICSI con transferencia embrionaria. Intervención: Se realizó una hiperestimulación ovárica controlada (HOC) con antagonistas de la GnRH. Se determinaron las concentraciones de estradiol (E2) y progesterona el día de la administración de la hCG y estudiamos si existían diferencias en estos valores entre el grupo de gestantes y el grupo de no gestantes. Además estudiamos el cociente P/E2 para evaluar las diferencias entre los dos grupos. Variables principales: Tasa de embarazo. Resultados: No encontramos diferencias en las concentraciones de progesterona plasmática el día de la administración de hCG entre las mujeres en las que se consiguió embarazo y las que no ($1,3 \pm 0,5$ ng/ml vs $1,4 \pm 0,7$ ng/ml). De igual forma no hay diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad, concentraciones basales de FSH, LH y E₂. La dosis de FSH total, número de días de estimulación, número de folículos estimulados, número de ovocitos recuperados, y la tasa de fecundación fue similar en ambos grupos. Considerando la luteinización prematura según el cociente progesterona/estradiol tampoco aparecen diferencias en este cociente entre los dos grupos: $0,62 \pm 0,3$ vs $0,65 \pm 0,8$, respectivamente. conclusiones: No encontramos ninguna relación entre los valores de progesterona y un posible efecto negativo sobre los ciclos de FIV/ICSI. La utilización de la progesterona como posible factor predictivo de éxito en ciclos con antagonistas de la GnRH parece estar en entredicho.

Palabras clave: Luteinización prematura. Progesterona. Antagonistas GnRH. Fecundación in vitro.

Correspondencia: Dra. Pilar Matallín Evangelio.
C/Pintor Baeza s/n
Unidad de Reproducción
Hospital General Universitario de Alicante
03010. Alicante.

Summary

Objective: to evaluate the association between serum levels of progesterone and the progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration in the outcome of GnRH antagonists IVF-ET cycles. **Design and Setting:** Observational study carried out at the Assisted Reproduction Unit of Hospital General Universitario de Alicante. **Patients:** one hundred and six patients with normal hormone values undergoing FIV/ICSI cycle with ET were included in the study. **Interventions:** An ovarian controlled hyperstimulation with GnRH antagonists was performed. Estradiol and progesterone levels on the day of hCG administration were measured and their relationship with pregnancy was evaluated in pregnant vs non-pregnant women. **Main Outcome Measure:** pregnancy rate. **Results:** No differences were detected either in serum levels of progesterone or estradiol on the day of hCG administration between both groups ($1,3 \pm 0,5$ ng/ml vs $1,4 \pm 0,7$ ng/ml, respectively). Basal levels of FSH, LH, E2 and age were not different between groups, either. Total dose of FSH, days of stimulation, number of stimulated follicles and of oocytes recovered, and fertilization rate were also similar in both groups. Premature luteinization, considered as the progesterone/estradiol ratio, showed not statistically significant differences between cycles with an outcome of pregnancy vs no pregnancy ($0,62 \pm 0,3$ vs $0,65 \pm 0,8$, respectively). **Conclusions:** These data suggest a lack of relationship between serum levels of progesterone on the hCG administration day and a possible adverse effect over the IVF-ET cycles. Determination of progesterone serum levels as predictive factor of outcome in cycles with GnRH antagonists is therefore questioned.

Keywords: premature luteinization. Progesterone, GnRH. Antagonist. In vitro fertilization.

INTRODUCCION

La introducción de los antagonistas de la GnRH en las técnicas de reproducción asistida ha abierto nuevas perspectivas en los protocolos de estimulación ovárica para ciclos de FIV/ICSI, aunque también supone la aparición de nuevas preguntas que debemos responder. Uno de los aspectos más controvertidos en reproducción es el posible efecto nocivo de la elevación de la progesterona (P) o luteinización prematura. La luteinización prematura se define como ligeros ascensos en la progesterona plasmática al final de la estimulación ovárica (previa a la administración de la hCG) apareciendo en el 2-35% (1) de los ciclos. Parece que podría tener efectos adversos sobre la maduración ovocitaria, la fecundación y la calidad ovocitaria, así como sobre el endometrio (4-7), lo que conllevaría una menor tasa de embarazo y un aumento en la tasa de abortos (6, 7). Sin embargo hay opiniones contrapuestas al respecto de la luteinización prematura y su posible efecto perjudicial (8-13) o no (1,14-18) sobre los resultados de los ciclos de FIV/ICSI.

Estas elevaciones de P han sido estudiadas, principalmente, en protocolos con agonistas de la GnRH, sin embargo la rápida introducción de los antagonistas de la GnRH en los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada obliga al estudio de la luteinización prematura en este tipo de ciclos. Por ello el obje-

tivo de nuestro estudio fue determinar si la elevación de la P al final de la estimulación ovárica ejerce un efecto adverso sobre los ciclos de FIV/ICSI con antagonistas de la GnRH, y si así fuera, encontrar un punto de corte en las concentraciones de P o en su defecto en el cociente P/E₂ por encima del cual la tasa de embarazo se vea comprometida.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio 106 pacientes con edades comprendidas entre 25 y 40 años, que fueron sometidas a un ciclo de FIV/ICSI en la Unidad de Reproducción del Hospital General Universitario de Alicante. Todas las pacientes presentaban un perfil hormonal el tercer día del ciclo menstrual dentro de los valores normales (FSH < 10 mUI/ml, LH < 10 mUI/ml, E2 < 60 pg/ml), ausencia de endometriomas visibles en la ecografía y ausencia de SOP. Las indicaciones para realizar el ciclo de FIV/ICSI fueron: factor seminal (49%), causa mixta (18%), causa desconocida (9.2%), factor femenino (12.3 %) y fallo de IAC (11.5%).

PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA

La hiperestimulación ovárica controlada comenzó el día 3 del ciclo con FSH recombinante (Puregon®),

NV Organon, o Gonol-F®; Serono S.A.) la cual se ajustó en función de la respuesta esperada en cada paciente. En el día 6 de estimulación se añadió el 0.25 mg del antagonista de la GnRH (Ganirelix, Orgalutran®; NV Organon) diariamente hasta el día de la administración de hCG. Las pacientes fueron seguidas mediante control ecográfico y analítico (E₂) cada 48 h. Se administraron 6500 UI de hCG recombinante (Ovitrelle®; Serono S.A.) cuando se encontraron al menos 3 folículos ≥18mm. La punción ovárica se realizó 36 horas después de la administración de la hCG mediante punción transvaginal ecoguiada. La microinyección espermática se realizó según el procedimiento habitual en nuestro centro. La transferencia de embriones se realizó en día 2 bajo control ecográfico. La fase lútea se suplementó con 400mg de progesterona micronizada cada 12 h. por vía vaginal.

La prueba de embarazo se realizó 11 días después de la transferencia embrionaria mediante la determinación en sangre de la hCG, y 4-5 semanas después de la punción se confirmó el embarazo mediante control ecográfico. Se consideró embarazo clínico cuando se visualizó saco gestacional con latido cardíaco positivo.

EXTRACCIÓN DE SANGRE Y DE TERMINACIONES HORMONALES

Las muestras de sangre fueron tomadas en el día 2-4 del ciclo para controlar los valores hormonales basales previos al ciclo de FIV/ICSI. Durante el ciclo de estimulación se recogieron muestras sanguíneas para controlar la concentración de E₂ entre las 8:30-10:00a.m. desde el día 5º de estimulación y cada 48h posteriormente hasta el día de la hCG, en le que además del E₂ también se determinó la progesterona (P).

La concentración de LH, FSH, E₂, P y hCG fueron medidos mediante un autoanalizador de electroquimioluminiscencia MODULAR E-170 (Roche Diagnostics).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del cociente P/E₂ se calculó de la siguiente manera: $P(\text{ng/ml}) * 1000/E_2(\text{pg/ml})$.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 11.0 (Chicago, IL). Se utilizó el test t-Student para comparar las variables paramétricas y el test de U-Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Según nuestros datos, una concentración alta de P se definió como un valor ≥

1 ng/ml. Este punto de corte fue elegido a partir del análisis de las características de la curva ROC (Fig.1, Tabla 1), al ser el que ofrecía una mejor especificidad y sensibilidad para predecir el embarazo.

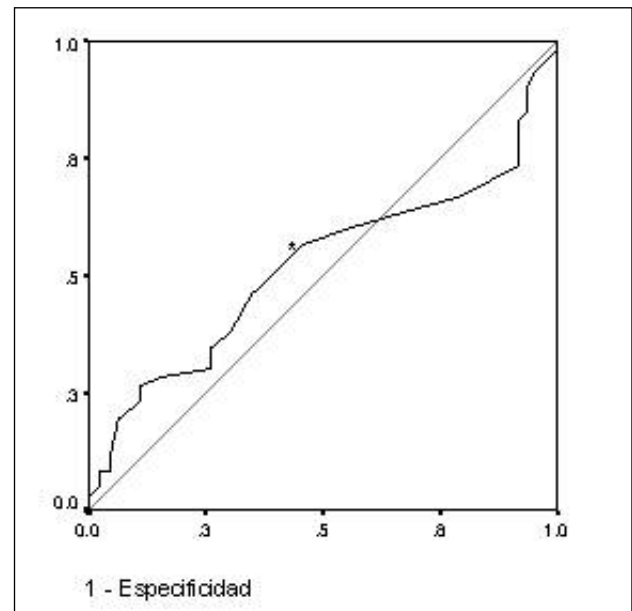


Figura1

Análisis de la curva ROC de los diferentes niveles de P el día de la administración de hCG y la consecución de embarazo clínico después de ICSI y transferencia embrionaria. La línea hipotética muestra el 50% de sensibilidad y 50% de especificidad.

RESULTADOS

En todas las pacientes que participaron en este estudio se consiguió transferencia embrionaria. Comparamos los valores de P plasmática el día de la administración de la hCG entre las mujeres que consiguieron embarazo (n = 46) y las que no (n = 60) y no encontramos diferencias ($1,3 \pm 0,5$ ng/ml vs $1,4 \pm 0,7$ ng/ml). De igual forma no hay diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad y concentración basal de FSH, LH y E₂ (Tabla 2)

En cuanto a los parámetros del ciclo de estimulación, tampoco vimos diferencias entre dosis de FSH total ni días de estimulación, el número de folículos estimulados ni el número de ovocitos recuperados, ni en la tasa de fecundación. Sólo encontramos diferencias en el número de embriones totales conseguidos que mejora en el grupo de las gestantes. (Tabla 3)

Considerando la elevación de la P como resultado del incremento "fisiológico" que tiene lugar en la hi-

Tabla 1

Coordenadas de la curva ROC de los valores de P en el día de la hCG para predecir la consecución de embarazo después de ICSI y transferencia embrionaria.

POSITIVO SI ES MAYOR IGUAL QUE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	1 - ESPECIFICIDAD
-,8000	1,000	0	100
,3000	,983	0	100
,4500	,933	4,3	95,7
,5500	,900	6,5	93,5
,6500	,850	6,5	93,5
,7500	,833	8,7	91,3
,8500	,733	8,7	91,3
,9500	,667	21,7	78,3
1,0500	,650	28,3	71,7
1,1500	,600	45,7	54,3
1,2500	,567	54,3	45,7
1,3500	,467	65,2	34,8
1,4500	,383	69,6	30,4
1,5500	,350	73,9	26,1
1,6500	,300	73,9	26,1
1,7500	,283	84,8	15,2
1,8500	,267	89,1	10,9
1,9500	,233	89,1	10,9
2,0500	,200	93,5	6,5
2,2000	,117	95,7	4,3
2,3500	,083	95,7	4,3
2,6000	,083	97,8	2,2
2,8500	,050	97,8	2,2
3,1000	,033	100	0
3,4000	,017	100	0
4,5000	,000	100	0

Tabla 2

Comparación de parámetros hormonales de las mujeres en las que se consiguió gestación y en las que no.

Los valores están expresados en $m \pm ds$. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$

	Gestación n=46	no gestación n=60	p
Edad	34,2 ± 3,8	35,1 ± 3,4	ns
FSH basal (UI/L)	7,3 ± 1,5	7,7 ± 2,2	ns
LH basal (UI/L)	5,9 ± 2,7	5,9 ± 2,5	ns
E2 basal (pg/ml)	52,0 ± 21,1	52,2 ± 26,2	ns
P (ng/ml) día de hCG	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,7	ns
E2 (pg/ml) día de hCG	2385 ± 1014	2643 ± 1457	ns

perestimulación ovárica controlada, estudiamos el cociente P/E_2 y su correlación positiva con los niveles de estradiol al final de la fase folicular. Tampoco aparecen diferencias en el cociente entre los ciclos en los que se consiguió embarazo y los que no: $0,62 \pm 0,3$ vs $0,65 \pm 0,8$, respectivamente.

Teniendo en cuenta el punto de corte ≥ 1 ng/ml (*), en la tabla 4 presentamos las características del ciclo de hiperestimulación ovárica controlada (HOC) y su respuesta en los ciclos de estudio.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de embarazo entre los ciclos con concentraciones de progesterona mayor o menor de 1 ng/ml, sin embargo sí observamos que en mujeres con valores plasmáticos por encima de 1ng/ml se produce un incremento significativo en los niveles de E2 el día de la administración de hCG, en el número de folículos estimulados, el número de ovocitos recuperados y el número de MII, parámetros todos ellos relacionados con el grado de hiperestimulación ovárica en respuesta al tratamiento con gonadotropinas.

DISCUSIÓN

Varios estudios han sugerido una asociación entre los niveles séricos elevados de progesterona (P) el día de la administración de hCG y resultados desfavora-

Tabla 3

Comparación de parámetros dentro del ciclo de estimulación de las mujeres gestantes y no gestantes. Los valores están expresados en $m \pm ds$. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$

	Gestación n=46	no gestación n=60	p
Dosis FSH (UI/L) total	2864 \pm 806,6	3214,2 \pm 958,9	< 0,05
Días estimulación	10,5 \pm 1,4	10,6 \pm 1,4	ns
Nº Folículos	16 \pm 6	14 \pm 7	ns
Nº ovocitos recuperados	14,5 \pm 6,2	14 \pm 7,3	ns
Nº MII recuperados	10,5 \pm 4,3	9,6 \pm 6	ns
Nº MII microinyectados	9 \pm 3	8 \pm 4	ns
Tasa de fecundación	62,4 \pm 18,3	60,2 \pm 23,6	ns
Nº embriones	5,5 \pm 2,6	4,1 \pm 2,8	< 0,05

Tabla 4

Características del ciclo y respuesta a la HOC en los grupos con altos y bajos niveles séricos de P el día de administración de hCG

Los valores están expresados en $m \pm ds$. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$

	P \leq 1 ng/ml n=34	P > 1 ng/ml n=72	p
Edad	34,7 \pm 3,9	34,7 \pm 3,4	ns
FSH basal (UI/L)	7,8 \pm 1,9	7,3 \pm 2,1	ns
LH basal (UI/L)	5,9 \pm 2,4	5,9 \pm 2,6	ns
E2 basal (pg/ml)	51,7 \pm 21,2	51,1 \pm 24,7	ns
E2 (pg/ml) día de hCG	1729,1 \pm 674,8	2910 \pm 1333	< 0,01
FSH total	3290,4 \pm 1115,9	2954,5 \pm 778,5	ns
Días de estimulación	10,9 \pm 1,2	10,4 \pm 1,4	ns
Nº Folículos	13,3 \pm 7	16,1 \pm 6,4	< 0,05
Nº ovocitos recuperados	11,6 \pm 5,7	15,3 \pm 7,1	< 0,01
Nº MII recuperados	8,3 \pm 4,5	10,8 \pm 5,4	< 0,05
Nº MII microinyectados	7,4 \pm 3,8	8,8 \pm 3,6	ns
Tasa de fecundación (%)	60,6 \pm 21,4	61,4 \pm 21,5	ns
Nº embriones	3,8 \pm 2,0	5,1 \pm 3	ns
Tasa de embarazo	38,2%	45,8%	ns

bles, en los ciclos de pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. Esta elevación de la P sérica al final de la estimulación ovárica, podría tener efectos adversos sobre la maduración ovocitaria, la fecundación y la calidad embrionaria, así como sobre la receptividad endometrial (4-7, 24, 32, 33) lo que conllevaría a una menor tasa de embarazos (6, 7). Estos efectos adversos, han sido referidos también por otros autores (8-13); sin embargo, hay otros estudios que no lo demuestran (1, 14-17), incluso los hay que opinan que podría tener un efecto beneficioso (18).

La posible explicación para la falta de acuerdo entre los diferentes estudios podría incluir la utilización de estudios retrospectivos, diferencias en los protocolos de estimulación ovárica, el uso de diferentes puntos de corte en los niveles de P plasmática, o incluso el momento en que se realizan las determinaciones hormonales.

Nuestros datos sugieren que en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada con antagonistas de la GnRH y FSH recombinante, la concentración plasmática de P en el día de la administración de la hCG, no ejerce un efecto adverso en los resultados de los ciclos de FIV/ICSI. No encontramos diferencias en los valores de P plasmática, entre las mujeres gestantes y las que no. Tampoco encontramos diferencias entre gestantes/no gestantes en otros parámetros del ciclo de estimulación como nº días de estimulación, nº folículos estimulados, nº ovocitos recuperados, nº ovocitos MII o tasa de fecundación. Sólo encontramos diferencias significativas en el nº de embriones totales conseguidos, que mejora en el grupo de gestantes, y en la dosis total de FSH, que fue menor en este grupo.

Algunos autores (2, 19, 34) consideran que esta elevación de la P previa a la administración de hCG, refleja la cantidad total de la misma secretada por la cohorte de folículos desarrollados maduros, lo cual está íntimamente relacionado con el grado de hiperestimulación ovárica en respuesta al tratamiento con gonadotropinas. Es más, en mujeres jóvenes con una buena producción de ovocitos se considera signo de una cohorte de ovocitos de buena calidad si tienen la concentración de P está elevada, como se ha visto en modelos de donación de ovocitos (20, 21); por el contrario un ovario con poca producción de ovocitos y P baja, se considera sugestivo de ovocitos inmaduros (22) con un potencial de éxito reducido (23). Por todo esto consideramos conveniente, al igual que otros autores (2, 3, 23), estudiar también el cociente P/E2, porque tiene en cuenta la elevación de los niveles de P en la última fase del crecimiento folicular, así como su correlación positiva con la secreción de E₂ de los múltiples folículos maduros (2, 14, 25, 31); sin embargo, tampoco encontramos diferencias entre los ciclos en los que se consiguió gestación y los que no, con este cociente.

Estos datos coinciden con los publicados por otros autores, así Moffit y col. (26) tampoco encontraron diferencias en las tasas de gestación entre los ciclos con la P sérica elevada cuyos embriones eran transferidos "en fresco" y los embriones congelados de ese mismo ciclo transferidos más tarde, cuando la concentración de P no pudiera estar perjudicando la re-

ceptividad endometrial. En la misma línea Givens et al (25) sólo encuentra diferencias en la tasa de fecundación en los ciclos con P más baja sin por ello mejorar la calidad embrionaria o la tasa de embarazo. Ubaldi (1) encontró un 20% de ciclos con P elevada, sin embargo no observó diferencias en el resultado de los ciclos.

La elevación de los niveles séricos de P el día de la hCG (presumiblemente como resultado de una prematura elevación preovulatoria de LH), se ha denominado "luteinización prematura" (35). Muchos estudios utilizan un valor absoluto de P plasmática como indicador de luteinización prematura, aunque el punto de corte difiere entre los diferentes estudios, oscilando entre 0.5 y 2 ng/ml. En nuestro estudio, pese a no encontrar diferencias significativas en los valores de P sérica el día de hCG entre los ciclos que finalizaron con gestación y los que no lo consiguen, estudiamos las características de la curva ROC de los diferentes valores de P el día de la administración de la hCG y la ocurrencia o no de embarazo, y elegimos el punto de corte que mostró una mayor sensibilidad y especificidad para predecir embarazo. Utilizando este punto de corte, definimos un nivel de P elevado como un valor ≥ 1 ng/ml. Pues bien, estos valores altos de P parecen reflejar el grado de hiperestimulación ovárica, pues se correlacionan con una tasa significativamente mayor de E2, mayor nº de folículos seleccionados, mayor nº de ovocitos recuperados y de ovocitos MII; sin embargo, no parecen influir negativamente en la tasa de fecundación, nº total de embriones disponibles o tasa de embarazo. Estos datos están apoyados por varios autores (14-17, 19), incluso algunos como Hoffmann et al.(15) estudiando varios puntos de corte (0,9, 1,1 y 1,4 ng/ml) concluyó que no había diferencias en ninguna de las variables que afectan a los ovocitos, calidad e implantación embrionaria y embarazo entre los ciclos en los que se produjo luteinización prematura y los que no independientemente del punto de corte que se utilizase.

Kolibianakis (27) describió la luteinización prematura en ciclos con administración de antagonistas de GnRH, concluyendo que los efectos adversos en la tasa de implantación se producían cuando se administraba tarde el antagonista en la fase folicular, sin embargo en nuestro estudio la administración del antagonista fue siempre en el día 6 de la estimulación con lo que no pudimos encontrar esa relación.

En otros estudios se ha asociado esta elevación de la P con una mayor dosis inicial de FSH y mayor duración de la estimulación, así Bosch et al (28), utilizaron una dosis inicial de 300 UI de FSH en todos los casos, ajustándola al tercer día según las concentra-

ciones de E₂, concluyendo que probablemente se pueda atribuir la luteinización prematura a la acción de la FSH. En nuestro estudio no utilizamos un protocolo con dosis inicial fija, sino que ajustamos la dosis inicial según la respuesta de cada paciente en base a su edad, FSH basal y respuesta a ciclos anteriores, sin encontrar diferencias entre la dosis de FSH administrada ni entre la duración de la estimulación con lo que no podemos tener en cuenta la acción de la FSH. El hecho de determinar los valores de P en muestras sanguíneas obtenidas a primera hora de la mañana (entre 08:30-10:00) también elimina el posible error debido a la variabilidad biológica.

Más recientemente se ha demostrado en un programa de donación de ovocitos que la elevación prematura de la P no tiene un efecto negativo sobre la tasa de fecundación ni sobre la calidad ovocitaria y/o embrionaria a pesar de que el número total de ovocitos recuperados y de ovocitos maduros en el grupo con P baja mejoró con respecto al de la P elevada (29). Además Willman et al.(30), en otro estudio reciente en el que utilizaron agonistas y antagonistas, determinaban la concentración de E₂ y P el día de la hCG y el día de la punción ovocitaria, no encontrando relación entre la elevación de la P y una mayor incidencia de embarazos bioquímicos o abortos.

En resumen, no encontramos ninguna relación entre los valores de P y un posible efecto negativo sobre los ciclos de FIV/ICSI. La mayoría de los trabajos publicados se refieren a ciclos con agonistas y los resultados no deberían extrapolarse a ciclos con antagonistas, sin embargo la utilización de la P como posible factor predictivo de éxito en ciclos de reproducción asistida parece estar en entredicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ubaldi F, Camus M, Smitz J, Bennink HC, Van Steirteghem A, Devroey P.:** 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; 66 : 275-80.
2. **Younis J, Matilsky M, Radin O, Ben-Ami M.:** Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve in in vitro fertilization- embryo transfer cycles with a long gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2001; 76 : 294-99.
3. **Younis JS, Haddad S, Matilsky M, Ben-Ami M.:** Premature luteinization: could it be an early manifestation of low ovarian reserve? *Fertil Steril* 1998; 69 : 461-5.

4. **Stanger JD, Yovich JL.:** Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92 : 85-93.
5. **Lujueune B, Degueldre M Camus M Vekemans M, Opsomer L Leroy F.:** In vitro fertilization and embryo transfer as related to endogenous luteinizing hormone rise or human chorionic gonadotropin administration. *Fertil Steril* 1986; 45 : 377-83.
6. **Eibschitz I, Belaisch-Allart JC, Frydman R.:** In vitro fertilization management and results in stimulated cycles with a spontaneous luteinizing hormone discharge. *Fertil Steril* 1986; 45 : 231-6.
7. **Howels CM, Macnamee MC, Edwards RG.:** Follicular development and early luteal function of conception and non-conception cycles. *Human Reprod* 1987; 2 : 17-23.
8. **Feldberg D, Goldman GA, Ashkenazi J, Dicker D, Shelef M, Goldman JA.:** The impact of high progesterone levels in the follicular phase of in vitro fertilization (IVF) cycles: a comparative study. *J In Vitro Fert Embryo Transf* . 1989; 6 : 11-4.
9. **Birkenfeld A, Mor-Joseph S, Ezra J, Simon A, Navot D.:** Preovulatory luteinization during induction of follicular maturation with menotrophin and menotrophin-clomiphene combination. *Human Reprod* 1990; 5 : 561-4.
10. **Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum DR.:** Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil Steril*. 1991; 55 : 563-6
11. **Fanchin R, de Ziegler D, Taieb J, Hazout A, Frydman R.:** Premature elevation of plasma progesterone alters pregnancy rates of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1993; 59 : 1090-5.
12. **Shulman A, Ghetler Y, Beyth Y, Ben-Nun I.:** The significance of an early (premature) rise of plasma progesterone in in vitro fertilization cycles induced by a "long protocol" of gonadotropin releasing hormone analogue and human menopausal gonadotropins. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13 : 207-11.
13. **Randall GW, Gantt PA, Gantt D, Kirk MJ, Romines N.:** Elevated serum progesterone values at the time of ovulation induction in luteal leuprolide acetate-down-regulated GIFT cycles are associated with decreased clinical pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13 : 459-63.
14. **Edelstein MC, Seltman HJ, Cox BJ, Robinson SM, Shaw RA, Muasher SJ.:** 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; 54 : 853-7.
15. **Hofmann GE, Khoury J, Johnson CA, Thie J, Scott RT Jr.:** Premature luteinization during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization-embryo transfer has no impact on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1996; 66 : 980-6.
16. **Chetkowsky RJ, Kiltz RJ, Salyer WR.:** In Premature luteinization, progesterone induces secretory transformation of the endometrium without impairment of embryo viability. *Fertil Steril* 1997; 68 : 292-7.
17. **Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Ferreira AL, de Ziegler D, Frydman R.:** Consequences of premature progesterone elevation on the outcome of in vitro fertilization: insights into a controversy. *Fertil Steril* 1997; 68 : 799-805.
18. **Doldi N, Marsiglio E, Destefani A, Gessi A, Merati G, Ferrari A.:** Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:601-5.
19. **Urman B, Alatas C, Aksoy S, Mercan R, Isiklar A, Balaban B.:** 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; 72:975-9.
20. **Legro RS, Ary BA, Paulson RJ, Stanczyk FZ, Sauer MV.:** Premature luteinization as detected by elevated progesterone is associated with a higher pregnancy rate in donor oocyte in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8:1506-11.
21. **Hofmann GE, Bentzien F, Bergh PA Garrisi GJ, Williams MC, Guzman I, et al.:** Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril* 1993; 60:675-9.
22. **Lobo RA, DiZerega GS, Marrs RP.:** Follicular fluid steroid levels in dysmature and mature follicles form spontaneous and hyperstimulated cycles in normal and anovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:81-7.
23. **Burns WN, Witz CA, Klein NA, Silverberg KM, Schenken RS.:** Serum progesterone concentrations on the day after human chorionic gonadotropin administration and progesterone/oocyte ratios predict in vitro fertilization/embryo transfer outcome. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11:17-23.
24. **Silverberg KM, Burns WN, Olive DL, Riehl RM, Schenken RS.:** Serum progesterone levels predict success of in vitro fertilization-embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:797-803.
25. **Givens CR, Schriock ED, Dandeker PV, Martin MC.:** Elevated serum progesterone levels on the day

of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertil Steril* 1994; 62:1011-7.

26. **Moffitt DV, Queenan JT Jr, Shaw R, Muasher SJ:** Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin do not predict pregnancy outcome from the transfer of fresh or cryopreserved embryos from the same cohort. *Fertil Steril* 1997; 67:296-301.
27. **Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P:** Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonist, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril* 2002; 78:1025-9.
28. **Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A:** Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1444-9.
29. **Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Muñoz E, Pellicer A, Remohí J:** The significance of Premature Luteinization (PL) in an oocyte donation program- A new model to study the impact of progesterone in oocyte and embryo quality. *Fertil Steril* 2005; 84:S260-1.
30. **Willman SP, Hinckley MD:** Serum progesterone level on the day of oocyte retrieval does not influence pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2005; 84:S261.
31. **Valencia I, Bosch E, Simon C, Troncoso C, Remohí J, Pellicer A:** Progesterone elevation during GnRH antagonist cycles in IVF adversely affects pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril* 2002; 78:S148.
32. **Fanchin R, Righini C, Olivennes F, de Ziegler D, Selva J, Frydman R:** Premature progesterone elevation does not alter oocyte quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65:1178-83.
33. **Ezra Y, Simon A, Sherman Y, Benshushan A, Younis J, Laufer N:** The effect of progesterone administration in the follicular phase of an artificial cycle on endometrial morphology: a model of premature luteinization. *Fertil Steril* 1994; 62:108-12.
34. **Benadiva C, Moomjy M, Kligman I, Liu H, Davis O, Rosenwaks Z:** Withholding gonadotropin administration is an effective alternative to cryopreservation of all embryos for the preservation of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Fifty-first Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Seattle, WA.* 1995; 205-6.
35. **Younis JS, Simon A, Laufer N:** Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 66:873-84.